

Untersuchungen
über die Wirkung von Indomethacin und
N-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren
auf das menschliche Gefäßsystem

Ulrich Spengler

1982

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität
München

Direktor: Prof. Dr. med. E. Buchborn

Untersuchungen über die Wirkung von Indomethacin und
N-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren auf das
menschliche Gefäßsystem.⁺

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von:

Ulrich Spengler

aus

Erlenbach am Main

1982

⁺ Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft

DFG We 681



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. P.C. Weber
Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Buchborn
Dekan: Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 12.11.1982

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Inhaltsverzeichnis

<u>0. Einleitung</u>	Seite 1
<u>1. Stoffwechsel und Wirkung der Prostaglandine</u>	
1.1. Biochemie	Seite 2
1.2. Prostaglandine und Gefäße	Seite 3
1.2.1. Prostaglandine und Coronarzirkulation	Seite 4
1.2.2. Prostaglandine und Mesenterialzirkulation	Seite 4
1.2.3. Prostaglandine und Gefäße der Skelettmuskulatur	Seite 5
1.2.6. Prostaglandine und Nierengefäße	Seite 5
1.3. Prostaglandine und die Niere	Seite 6
1.3.1. Renale Prostaglandine und Elektrolytbilanz	Seite 6
1.3.2. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron System	Seite 7
1.3.3. Prostaglandine und das Kallikrein-Kinin-System der Niere	Seite 7
1.4. Prostaglandine und das sympathoadrenerge Nervensystem	Seite 8
1.5. Thrombozyten-Gefäßwand-Wechselwirkungen	Seite 9
<u>2. Wirkungen der n-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren auf das Gefäßsystem</u>	
2.1. Epidemiologische Daten	Seite 10
2.2. Experimentelle Vorbefunde	Seite 10
<u>3. Methoden und Durchführung der Studie</u>	
3.1. Probanden und Ausgangssituation	Seite 13
3.2. Ablauf des Testprotokolls	Seite 13
3.3. Laboranalysen	Seite 15
3.4. Statistische Analyse	Seite 16
<u>4. Ergebnisse</u>	
4.1. Lipidveränderungen unter Lebertran	Seite 17
4.1.1. Das Fettsäuremuster in Plasmaphospholipiden und Biomembranen	Seite 17
4.1.2. Triglyceride, Cholesterin und Lipidklassen im Plasma	Seite 21
4.2. Veränderungen in der Hämodynamik	Seite 22
4.2.1. Die Hämodynamik unter Indomethacin	Seite 22
4.2.2. Die Hämodynamik unter Lebertrandiät	Seite 24

II)

4.3. Vasoaktive Hormone	Seite 28
4.3.1. Plasmacatecholaminspiegel	Seite 28
4.3.2. Plasmareninaktivität und Plasma-aldosteron	Seite 32
4.3.3. Abhängigkeit der hämodynamischen Veränderungen von den Plasmaspiegeln vasoaktiver Hormone	Seite 34
4.3.4. Ausscheidung vasoaktiver Hormone im Urin	Seite 36
4.4. Veränderungen im Flüssigkeits- und Elektrolytstoffwechsel	Seite 36
4.4.1. Blutbild, Plasma- und Urinelektrolyte	Seite 36
4.4.2. Ionenflüsse unter der Lebertransgabe	Seite 38
4.5. Thrombozytäre Funktionen unter Lebertrans	Seite 42
<u>5. Diskussion</u>	
5.1. Einfluß von Indomethacin auf Blutdruck, Herzfrequenz und vasoaktive Hormone	Seite 45
5.2. Veränderungen unter der Lebertransgabe	Seite 48
5.2.1. Fettsäuren und Lipide im Plasma und in Biomembranen	Seite 48
5.2.2. Wirkungen auf Thrombozyten, Gefäße und vasoaktive Hormone	Seite 51
5.2.2.1. Vorstellungen zur Wirkungsweise der n-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren	Seite 51
5.2.2.2. Änderungen in den Thrombozyten-Gefäßwand-Interaktionen	Seite 53
5.2.2.3. Wirkung der Lebertransgabe auf Blutdruck und vasoaktive Hormone	Seite 54
5.3. Elektrolyte und Ionenflüsse unter Lebertransgabe	Seite 56
<u>6. Indomethacin und Lebertransdiät im Vergleich</u>	Seite 58
<u>7. Zusammenfassung</u>	Seite 59
<u>8. Literaturverzeichnis</u>	Seite 60
<u>9. Danksagung</u>	Seite 77
<u>10. Lebenslauf</u>	Seite 78

0. Einleitung

Der arterielle Blutdruck wird durch die Wechselwirkung verschiedener komplexer Systeme kontrolliert, wie z.B. dem adrenergen Nervensystem, der Niere als Organ der Volumen- und Elektrolytregulation sowie anderen vasoaktiven Hormonsystemen. Eine Störung in diesem Gleichgewicht führt möglicherweise zu Gefäßerkrankungen wie der Hypertonie und im Gefolge zu Atherosklerose. Neben einer Zunahme pressorischer Mechanismen wie dem sympathischen Nervensystem oder dem Renin-Angiotensin-Aldosteron System werden auch ein Versagen depressorischer Gegenmechanismen wie dem renalen Kallikreinsystem oder eine veränderte Empfänglichkeit der Gefäßmuskelzellen auf vasoaktive Reize bei der Genese der Hypertonie diskutiert.

Prostaglandine interferieren mit vielen der gefäßwirksamen Regulationssysteme, und seit den Arbeiten von Goldblatt (56) und v. Euler (38) in den frühen 30-er Jahren ist eine insgesamt blutdrucksenkende Wirkung der Prostaglandine bekannt. In der Zwischenzeit konnte entschlüsselt werden, daß Prostaglandine auf zellulärer Ebene vaskulären Tonus und Gefäßempfindlichkeit regulieren. Da Arachidonsäure beim Menschen die einzige Prostaglandinvorläufer - Fettsäure ist, die physiologischerweise in nennenswerten Mengen vorkommt, wurden bisher hauptsächlich die aus ihr gebildeten Prostaglandine der 2-er Serie untersucht.

N-3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren kommen besonders in Meeres-tieren vor (39), und ihre reichliche Zufuhr mit der Nahrung wird bei Grönlandeskimos mit dem geringen Vorkommen vasculärer Erkrankungen in Zusammenhang gebracht (30). Auch bei Mitteleuropäern ließen sich durch eine Makrelendiät (138) oder Lebertranngaben (148) günstige Wirkungen auf Thrombozytenaggregation und damit Thromboseneigung erzielen, auch schien der Blutdruck darunter abgesenkt zu werden (130).

N-3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren beeinflussen möglicherweise das Prostaglandinsystem, da der Hauptvertreter Eicosa-pentaensäure zu Prostaglandinen der 3-er Serie umgewandelt werden könnte. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, den Einfluß von zusätzlicher Zufuhr von n-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren zu einer mitteleuropäischen Normaldiät auf Blutdruck, Blutfette, Plättchenfunktion, Elektrolythaushalt und verschiedene gefäßwirksame Hormonsysteme zu untersuchen und mit der Wirkung von Indomethacin, einem Prostaglandinsyntheseshemmer, zu vergleichen.

1. Stoffwechsel und Wirkung der Prostaglandine

1.1. Biochemie

Prostaglandine, Abkömmlinge der hypothetischen Prostansäure, entstehen aus mehrfach ungesättigten Fettsäuren mit 20 C-Atomen durch Bildung eines Cyclopentanringes. Je nach Anzahl der Doppelbindungen in den Seitenketten werden Prostaglandine der 1-er, 2-er oder 3-er Serie unterschieden. Die Lage der Doppelbindung im Pentanring bestimmt die Zugehörigkeit zu den Gruppen A bis F. Neben die biologisch wichtigen Prostaglandine der Gruppen PGD, PGE und PGF sind in jüngster Zeit das bizyklische Prostaglandin I (87,105) sowie die Thromboxane mit einem Oxanring anstelle des Pentanringes getreten (68). (Siehe Abbildung 0a)

Durch Phospholipase A_2 werden die Vorläuferfettsäuren aus der C_2 -Position von membranständigen Phospholipidestern abgespalten (8). Dihomo-gamma-Linolensäure ($C_{20:3}$ n-3) führt zu Prostaglandinen mit einer Doppelbindung in der Seitenkette und Arachidonsäure (AA, $C_{20:4}$ n-6) bzw. Eicosapentaensäure (EPA, $C_{20:5}$ n-3) zu solchen der 2-er bzw. 3-er Serie. Aus Dihomo-gamma-Linolensäure kann lediglich kein Prostaglandin I entstehen, da die Doppelbindung bei C-Atom 5 zur Bildung des bizyklischen Ringes nötig ist. (Siehe Abbildung 0b)

Im nächsten Schritt werden die freigesetzten Fettsäuren durch den Cyclooxygenase-Peroxidase-Enzymkomplex zu den biologisch hochaktiven Endoperoxiden PGG und PGH umgesetzt (67). Diese Endoperoxide gelten als Zwischenprodukte mit kurzer Halbwertszeit, aus denen durch weitere Enzyme PGD, PGE, PGF, PGI oder TXA entstehen.

PGI_2 zerfällt rasch zu 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ (87) und TXA $_2$ zu TXB $_2$, die anderen klassischen Prostaglandine werden durch Prostaglandin-Dehydrogenasen und Reduktasen inaktiviert. Die klassischen Prostaglandine werden rasch in Lunge und Leber abgebaut (40). Sie können daher nur lokal als sogenannte Gewebshormone wirken. PGI_2 passiert die Lunge nahezu unverändert (2) und wird nur in der Leber wirksam entfernt (28).

Die Prostaglandinsynthese kann ubiquitär stattfinden. Sie wechselt jedoch in Qualität und Quantität von Gewebe zu Gewebe. Damit besitzt das Prostaglandinsystem eine beträchtliche biologische Flexibilität.

2a)

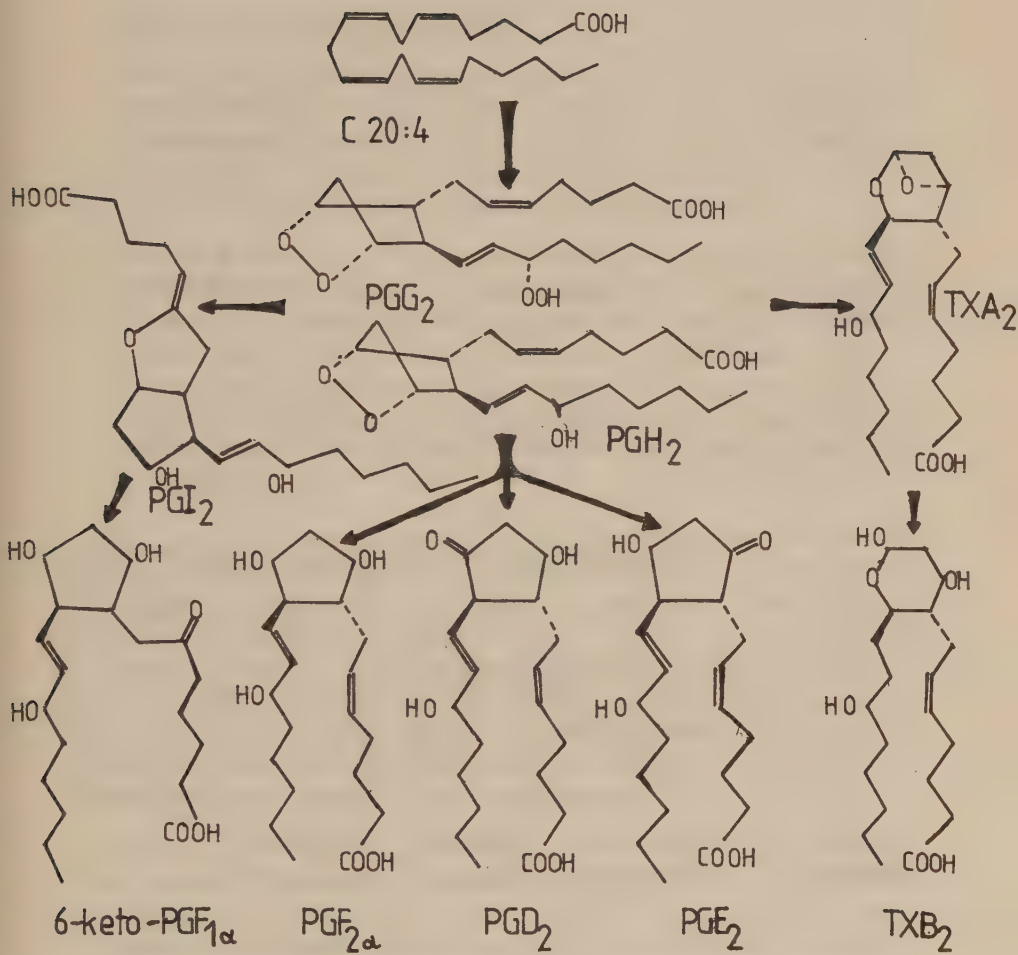


Abbildung 0a: Übersicht über die Prostaglandinfamilie am Beispiel der Prostaglandine der 2-er Serie.

2b)

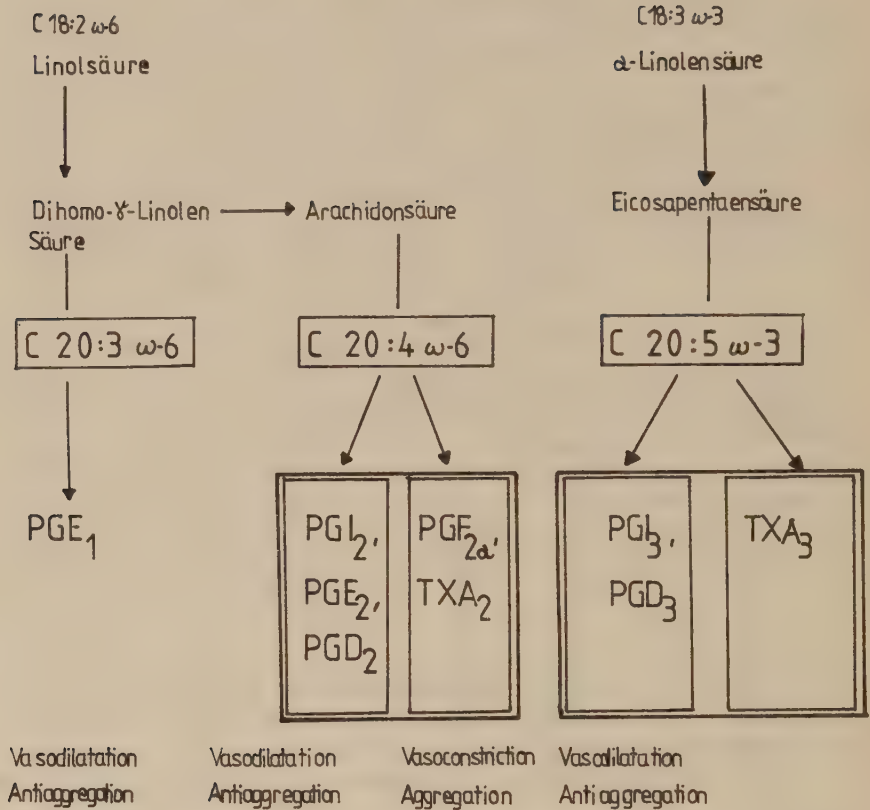


Abbildung Ob:

Übersicht über Prostaglandin-Präkursor-Fettsäuren und Prostaglandine der 1-er, 2-er und 3-er Serie.

1.2. Prostaglandine und Gefäße

Prostaglandine zählen zu den vasoaktivsten Substanzen überhaupt, die bisher bekannt sind. Prostaglandine der E-Gruppe senken den Blutdruck in allen bis jetzt untersuchten Tier-
spezies (101), vermutlich durch direkten Angriff am Gefäß,
der zu einer Abnahme des peripheren Widerstandes führt.

Prostaglandine der F-Gruppe wirken weniger einheitlich. Während sie in einigen Spezies wie z. B. Katze und Kaninchen ebenfalls den Blutdruck senken, wirkt PGF_{2a} bei Ratte, Hund und beim Menschen als Pressor, wobei es weniger auf Arteriolen sondern vielmehr auf den venösen Tonus einwirkt (125) und durch die dadurch bedingte Umverteilung des Blutvolumens auf den Blutdruck einwirkt. Seine Wirkungsstärke ist aber insgesamt schwächer als die von PGE_2 .

PGI_2 senkt den Blutdruck noch stärker als PGE_2 , wenn es Ratten oder Kaninchen intravenös injiziert wird (3), sein stabiles Zerfallsprodukt 6-keto- PGF_{1a} weist aber nur noch etwa 1/100 der ursprünglichen Aktivität auf. PGI_2 scheint somit der stärkste Vasodilatator unter den Prostaglandinen zu sein. Sein ebenso potenter Gegenspieler scheint das TXA_2 zu sein, das Schweine- und Rindercoronararterien zur Kontraktion anregt (146). Sein stabiles Endprodukt ist hingegen weitgehend ohne Wirkung auf die Gefäße.

Im Experiment scheinen die Endoperoxide als Vasokonstriktoren zu wirken (146). Dieser Effekt ist möglicherweise in vivo ohne Bedeutung, da aus den Endoperoxiden rasch die jeweiligen Endprodukte der Prostaglandinsynthese entstehen und deren Wirkungen dann überwiegen. Deshalb senken auch Infusionen von Arachidonsäure den arteriellen Druck (95), wohl indem vasodilatierendes PGE_2 und PGI_2 überwiegend daraus gebildet wird.

Der jeweilige Gefäßzustand wird also durch das Verhältnis einander entgegenwirkender Prostaglandine mitbestimmt, wobei in den einzelnen Gefäßprovinzen durchaus unterschiedliche Bedingungen herrschen können.

1.2.1. Prostaglandine und Coronarzirkulation

Arachidonsäure erschläfft bei lokaler Injektion die Coronargefäße (79). In der Coronarzirkulation ist PGI_2 wohl das Hauptprodukt der Prostaglandinsynthese (137) und dürfte für die beobachtete Vasodilation verantwortlich sein. PGD_2 , PGE_2 und PGF_{2a} wurden in dieser Gefäßprovinz zwar nachgewiesen (112), sind aber mengenmäßig vergleichsweise unbedeutend. Obwohl sich in den Coronargefäßen keine Aktivität an Thromboxansynthetase findet, werden die Coronargefäße durch TXA_2 , das aus zirkulierenden Plättchen bei der Aggregation abgegeben wird, stark kontrahiert (109). Möglicherweise wirkt die ständige Abgabe von PGI_2 aus den Gefäßendothelien dem dadurch drohenden Gefäßspasmus entgegen.

1.2.2. Prostaglandine und Mesenterialzirkulation

Die Mesenterialgefäße sind besonders empfindlich für die klassischen Prostaglandine E und F. Die Gabe von PGE_2 steigert die Durchblutung in diesem Stromgebiet, während PGF_{2a} wie in den anderen Gefäßgebieten ein Vasokonstriktor ist (101).

Streifen aus Milz- oder Mesenterialgefäßen werden durch TXA_2 zur Kontraktion angeregt, die Endoperoxide wirken hingegen erschlaffend, weil sie zu PGE_2 oder PGI_2 umgewandelt werden (18). PGI_2 ist in physiologischen Dosen ein starker Dilator, der zumindest vorübergehend den Blutfluß in der Arteria hepatica und der Pfortader erhöht; in höheren Konzentrationen zeigte PGI_2 hingegen eine rasche und fast maximale Kontraktion an Kaninchenmesenterialarterien, möglicherweise über eine Aktivierung weniger affiner vasokonstriktorischer Rezeptoren (66).

An Milzgefäßen schwächten sowohl PGI_2 als auch PGE_2 die Druckantwort auf Noradrenalingabe dosisabhängig ab. An Darmgefäßen schien die Druckantwort auf Noradrenalin durch PGE_2 verstärkt zu werden, während PGI_2 auch noch drucksenkend wirkte. Die Infusion von Arachidonsäure in die Mesenterialzirkulation von Ratten entsprach eher der PGE_2 -Wirkung, und deshalb dürfte zumindest bei dieser Spezies PGE_2 das Hauptprodukt der Arachidonsäure sein (93).

Das Splanchnikusgebiet erhält etwa 20% des Ruheherzminutenvolumens beim Menschen. Dieses Blutvolumen steht bei Notfällen, wie etwa dem Schock zusätzlich zur Verfügung, so der modulierenden Wirkung der Prostaglandine auf den Blutdruck auch in diesem Gebiet eine wichtige Bedeutung zukommt.

1.2.3. Prostaglandine und Gefäße der Skelettmuskulatur

In einer Vielzahl von Spezies einschließlich des Menschen konnte übereinstimmend gezeigt werden, daß PGE_2 die Extremitätengefäße erweitert (104). Im Femoralisstromgebiet des Hundes wurde gezeigt, daß auch Arachidonsäure, die Endoperoxide und PGI_2 zu einer Gefäßerschaffung führen (29). Ihr Effekt war aber geringer als der von PGE_2 .

Während der reaktiven Hyperämie nach Ischämie wurde PGE -ähnliches Material im Extremitätenblut nachgewiesen (112). Die Gabe des Prostaglandinsynthesehemmers Indomethacin vermindert die Gefäßerweiterung während Muskelarbeit oder nach arteriellem Verschuß (158). Während aber aus der Coronarzirkulation ständig Prostaglandine ausgeschwemmt werden, werden aus den Extremitätengefäßen unter Ruhebedingungen keine nennenswerten Mengen an Prostaglandinen abgegeben (112); diese scheinen vielmehr unter Belastung von Bedeutung zu sein.

1.2.4. Prostaglandine und Nierengefäße

An betäubten Hunden zeigten sich Prostaglandine der E-Gruppe als wirksame Dilatoren der Nierengefäße (149), PGD_2 ist ähnlich effektiv (147), während für PGF_{2a} keine einheitliche Wirkung nachgewiesen werden konnte (98). Parallel zur Hemmung der renalen Prostaglandinsynthese mit Indomethacin ging auch der renale Blutfluß zurück.

Die Vasokonstriktion auf Noradrenalin oder Angiotensin II wird durch die Freisetzung von Prostaglandinen abgeschwächt (1a).

In der nicht filtrierenden Niere, bei der ein Transport von Prostaglandinen aus dem Nierenmark, dem Hauptsyntheseort für PGD , PGE und PGF , in die Nierenrinde nicht möglich ist, erhöhte die Zufuhr von Arachidonsäure den renalen Blutfluß (10). Da in der Nierenrinde auch 6-keto- PGF_{1a} , das Zerfallsprodukt von PGI_2 nachgewiesen werden kann, nimmt man an, daß PGI_2 aus den Nierengefäßen für diese Gefäßerschaffung verantwortlich ist. Beim Hund jedenfalls ist PGI_2 ebenso wie PGE_2 ein starker Vasodilatator der Nierengefäße und erhöht die renale Ausscheidung an Natrium und Wasser (76). Dennoch scheint unter Ruhebedingungen hauptsächlich PGE_2 aus der Niere ausgeschwemmt zu werden (108).

1.3. Prostaglandine und die Niere

Zirkulierendes Blutvolumen und Elektrolytbilanz beeinflussen wesentlich Blutdruckhöhe und Gefäßverhalten. Als Organ für Wasser- und Elektrolytexkretion kommt der Niere dabei eine entscheidende Rolle zu. Neben dem Einfluß auf das Blutvolumen ändert sich in Abhängigkeit von der Kochsalzbilanz die Freisetzung von Catecholaminen aus sympathischen Neuronen (20) als auch die Ansprechbarkeit der Gefäße auf pressorische Reize wie Noradrenalin und Angiotensin II (110,145).

Mit an der Kontrolle des Wasser- und Elektrolythaushaltes sind zwei wichtige renale Hormonsysteme beteiligt, die mit den renalen Prostaglandinen in Wechselwirkung treten:

1) das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und 2) das renale Kalikrein-Kinin-System.

1.3.1. Renale Prostaglandine und Elektrolytbilanz

Die Niere verfügt über eine sehr aktive Prostaglandinsynthese, und alle wichtigen Vertreter der Prostanoiden wie PGD_2 , PGE_2 , PGF_{2a} , PGI_2 und TXA_2 konnten aus Nierengewebe isoliert werden (101,144). Ihre Bedeutung für den Elektrolythaushalt ist jedoch umstritten. Sowohl natriuretische (11,97) als auch Natrium retinierende Wirkungen (91) der Prostaglandine sind beschrieben. Auch die Untersuchungen über den direkten Einfluß der Prostaglandine auf den tubulären Natriumaustausch brachten widersprüchliche Ergebnisse (43,143).

Kochsalzreiche Ernährung bei freiem Zugang zu Flüssigkeit führte in Kaninchen zu einem Absinken der renalen PGE_2 Synthese und einem Ansteigen des $\text{PGF}_{2a}:\text{PGE}_2$ -Verhältnisses (156). Dies wurde mit einer Zunahme der PGE_2 -9-keto-reduktase Aktivität - dieses Enzym ist für die Umwandlung von PGE_2 in PGF_{2a} zuständig - bei insgesamt herabgesetzter Prostaglandinsynthese erklärt. Kochsalzrestriktion induzierte die entgegengesetzten Veränderungen (155). Auch für den Menschen wurde inzwischen gezeigt, daß Kochsalzverarmung die Prostaglandinsynthese stimuliert und das $\text{PGF}_{2a}:\text{PGE}_2$ -Verhältnis kleiner werden läßt (122).

In Ratten zeigte sich, daß die Aktivität der PGE_2 -keto-reduktase auch noch von der Kaliumbilanz abhängt (157), so daß die Prostaglandinsynthese bei hoher Kochsalz- oder Kaliumzufuhr vermindert, bei Kalium- oder Natriummangel aber gesteigert erscheint.

1.3.2. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Auf entsprechenden Reiz wird Renin aus dem juxtaglomerulären Apparat freigesetzt und wandelt Angiotensinogen zu Angiotensin I um, das zu dem eigentlich wirksamen Angiotensin II weitergespalten wird. Dieses System kann über adrenerge Rezeptoren, den "Barorezeptor" oder den Macula-densa-Rezeptor aktiviert werden.

Stimuli, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System aktivieren, führen gleichzeitig zu einer erhöhten Prostaglandinsynthese in der Niere. Dies trifft zu für die Reizung der Nierennerven, Einengung der Nierenarterien oder Applikation von Angiotensin II, Katecholaminen, Kalium oder Schleifendiuretika (155).

Perfusion der Niere mit Arachidonsäure ließ neben der Prostaglandinsynthese auch die Reninaktivität im Plasma ansteigen (96). Dieser Effekt konnte mit Indomethacin gehemmt werden. Intravenöse Applikation von Indomethacin senkt auch bereits die basalen Reninspiegel ab (168).

In vitro hemmt PGF_{2a} die Reninsekretion, während die Endoperoxide sie stimulieren (153). Exogen zugeführtes PGD_2 , PGE_2 und PGI_2 , wohl aber nicht PGF_{2a} erhöhen die renale Reninsekretion, ohne daß sich genaue Einzelheiten über den Wirkungsmechanismus klären ließen (46).

Prostaglandine konnten in vitro die Aldosteronsynthese sowohl stimulieren als auch hemmen (82,131). Aldosteron wiederum kann über eine Aktivierung oder Hemmung der Phospholipase A_2 auf die Prostaglandinsynthese zurückwirken (167,169).

Somit wirken Prostaglandine bei der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit und schwächen gleichzeitig durch ihre direkten Wirkungen den Einfluß der gebildeten Hormone ab.

1.3.3. Prostaglandine und das Kallikrein-Kinin-System der Niere

Analog dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System existiert in der Niere ein zweites Hormonsystem : Das Kallikrein-Kinin-System. Renale Kinine erhöhen die Nierendurchblutung, die Natrium- und Wasserausscheidung und steigern den Tonus venöser Gefäße. Sie werden nach Einengung der Nierenarterie, Gabe von Noradrenalin oder Angiotensin II vermehrt gebildet (104) und sollen über die zirkulierenden Mineralcorticoidspiegel in ihrer Bildungsrate gesteuert werden (107).

Kinine aktivieren über eine Stimulation der Phospholipase A_2 die Prostaglandinsynthese. Dabei gebildetes PGE_2 soll Mediator der vasodilatatorischen, diuretischen und natriuretischen Wirkungen sein, während PGF_{2a} die Wirkung auf die venösen Gefäße vermitteln soll (55). Auch sollen Kinine die Aktivität des Enzyms PGE_2 -9-keto-reduktase steigern, wobei aber dieses nach wie vor der Kontrolle durch die Elektrolytbilanz unterliegt (55). Andererseits wird diskutiert, daß über das Kinin-System stimuliertes PGE_2 durch eine natriumretinierende Eigenwirkung am distalen Tubulus der Natriuresis durch die Kinine entgegen wirkt (55).

Prostaglandine modulieren den Effekt vasoaktiver Hormone also nicht nur, indem sie den Einfluß pressorischer Substanzen abschwächen, sondern auch dadurch, daß sie den vasodilatatorischen Einfluß des Kallikrein-Kinin-Systems verstärken und modulieren.

1.4. Prostaglandine und das sympathoadrenerge Nervensystem

Adrenerge Stimulation catecholaminempfindlicher Gewebe wie etwa des Herzens steigert die Synthese an PGD_2 , PGE_2 und PGI_2 (161). Seit der Beobachtung, daß sowohl PGE_1 als auch PGE_2 die Freisetzung von Noradrenalin aus dem Neuron herabsetzen (72), wird diskutiert, daß Prostaglandine wichtige Modulatoren der neuromuskulären Übertragung im sympathischen Nervensystem darstellen als auch als Mediatoren eines lokal wirkenden hemmenden Feed-back-Systems die postsynaptischen Rezeptoren vor einer Überstimulation schützen. Seitdem wurde gezeigt, daß PGD_2 , PGE_2 und die Endoperoxide PGG_2 und PGH_2 die neuromuskuläre Übertragung hemmen, während PGF_{2a} diese Übertragung eher verstärken soll (71).

Was die Hemmung der Catecholaminfreisetzung aus dem präsynaptischen Neuron angeht, wirkt PGE_2 etwa in 100-fach geringeren Konzentrationen als die übrigen Prostaglandine. PGE_2 und PGI_2 schwächen im Tierversuch die Wirkung einer Sympathikusstimulation oder einer Noradrenalininfusion ähnlich stark ab (58). Eine genauere Analyse derartiger Experimente zeigt, daß PGI_2 ausschließlich postsynaptisch wirkt, während PGE_2 hauptsächlich am präsynaptischen Neuron angreift (58).

Infusionen von Arachidonsäure, dem Prostaglandinpräkursor, hemmen ebenfalls die sympathische Nervenübertragung, wohl durch Bildung der entsprechenden Prostaglandine und der Synthesehemmer Indomethacin zeigt den entgegengesetzten Effekt (145).

1.5. Thrombozyten-Gefäßwand-Wechselwirkungen

Thrombozytenaggregation und Thrombozytenadhäsion werden von Prostaglandinen gefördert oder auch gehemmt. Prostaglandine haben deshalb Einfluß auf Gerinnung und Thrombenbildung.

Nach Auslösung der Plättchenaggregation durch verschiedene Stimuli wie ADP oder Kollagen wird binnen Sekunden Arachidonsäure aus den Plättchenmembranen freigesetzt und durch die entsprechenden Enzyme zu verschiedenen Prostanoiden umgesetzt. Neben Hydroxyfettsäuren mit noch unklarer Bedeutung werden hauptsächlich TXA_2 und PGD_2 von den Plättchen gebildet (68, 114).

TXA_2 und die Endoperoxide wirken schon in geringer Dosierung aggregierend, in höherer Dosierung lösen sie die Release-Reaktion aus (23). Gleichzeitig gebildetes PGD_2 wirkt durch seinen antiaggregatorischen Effekt dem entgegen (114).

Der Hauptgegenspieler der Thromboxane ist jedoch das von den Gefäßendothelien gebildete PGI_2 . In niedrigen Konzentrationen hemmt es die Thrombozytenaggregation und in höheren Mengen vermindert es die Plättchenadhäsion (75) oder löst bereits gebildete Thromben sogar wieder auf (59). Die Gefäßwände können PGI_2 sowohl vollständig selbst synthetisieren als auch thrombozytär gebildete Endoperoxide weiter zu PGI_2 umwandeln (106). Vascular gebildetes PGI_2 verhindert wahrscheinlich die Thrombusbildung auf intakten Endothelien.

PGD_2 und PGI_2 erhöhen die Cyclo-AMP-Spiegel in Thrombozyten (105), wodurch die Phospholipase A_2 wiederum in ihrer Aktivität gehemmt wird. Die Höhe des Cyclo-AMP-Spiegels scheint für die antiaggregatorische Wirkung dieser Substanzen verantwortlich zu sein, zumal das aggregatorische TXA_2 und die Endoperoxide die Cyclo-AMP-Spiegel reduzieren (105).

Obwohl den Prostaglandinen, insbesondere dem TXA_2 , bei der Thrombusbildung eine wichtige modulierende Rolle zufällt, existieren sicher noch andere Mechanismen. Denn in vitro können Plättchen ohne Thromboxanbildung aggregieren, und es bilden sich Thromben auch in Gegenwart hoher Dosen an Cyclooxygenasehemmern wie Aspirin und Indomethacin (106).

2. Wirkungen von n-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren auf das Gefäßsystem

2.1. Epidemiologische Daten: Eskimos in Nordwestgrönland zeigen eine Blutungsneigung (4), haben einen niedrigen Blutdruck und erkranken nur selten an vaskulären Komplikationen wie der Atherosklerose (5), obwohl sie viel Fett zu sich nehmen und im Durchschnitt starke Raucher sind. Neben erhöhten HDL-Spiegeln und niedrigen Werten für Triglyceride, Cholesterin, LDL- und VLDL-Fraktion im Blut dieser Bevölkerung fanden sich im Vergleich zu einer dänischen Normalbevölkerung Verschiebungen im Plasmafettsäuremuster: N-6 mehrfach ungesättigte Fettsäuren waren in starkem Maß durch n-3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren ersetzt (6). Analoge Veränderungen fanden sich in Japan beim Vergleich einer bäuerlichen Population mit einer, die vom Fischfang lebt (77).

Da unter diesen Bedingungen die Prostaglandin-Vorläufer-Fettsäure Arachidonsäure durch die ebenfalls potentiellen Vorläuferfettsäuren Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure ersetzt werden und sich unter Aspiringabe im Gegensatz zu einer europäischen Bevölkerung die Blutungszeit bei Eskimos verkürzt (31), wird vermutet, daß n-3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren durch Interaktionen mit dem Prostaglandinsystem vor Gefäßerkrankungen schützen. Dabei spielen möglicherweise aus Eicosapentaensäure gebildete Prostaglandine der 3-er Serie eine Rolle.

2.2. Experimentelle Vorbefunde: Auch im Tierversuch wurden günstige Wirkungen der n-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren nachgewiesen. Die Überlebenszeit von NZB x NZW F₁ Mäusen, die rasch an einer Glomerulonephritis sterben, war nach eicosapentaensäurereicher Ernährung verlängert (120). Die gleiche diätetische Maßnahme führte experimentell bei Hunden zu kleineren Infarktarealen am Myokard (25) und bei Katzen zu geringerer Ausdehnung von Hirninfarkten (9) nach Ligatur der entsprechenden Gefäße.

Ebenso konnte an menschlichen Probanden, die für eine Woche nur von Makrelen lebten, gezeigt werden, daß n-3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren die n-6 mehrfach ungesättigten ersetzen und diese Veränderungen von geringerer Thromboxansynthese und

Aggregierbarkeit der Thrombozyten gefolgt sind (138). Auch mit weniger heroischen Diäten, die Lebertran zusätzlich zu einer weiterbestehenden Normalkost verordneten, gelang es zu zeigen, daß Triglyceride und VLDL-Fraktion abnehmen (99), HDL-Cholesterin ansteigt (130), die Blutungszeit verlängert ist (129) und auch die Plättchen vermindert aggregieren (57).

Bei diesen Untersuchungen standen mehr die Wirkungen der n-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren auf die Gerinnung im Vordergrund. Sanders machte in seiner Studie (130) die Beobachtung, daß unter Lebertran der arterielle Blutdruck niedriger zu sein schien. Allerdings waren diese Ergebnisse, wie er selbst einräumte, nur ungenügend kontrolliert.

Auch etliche Mitglieder der oben beschriebenen Makrelenstudie wurden auf ihr Blutdruckverhalten unter der Diät untersucht. Die Ergebnisse im Liegen, während einer Noradrenalininfusion (5 µg/min) und einer Angiotensininfusion (0.6 µg/min) sowie die Veränderungen einiger vaskulär wichtiger Parameter sind in Abbildung 1 aufgeführt: Im Liegen sind weder Blutdruck noch Herzfrequenz signifikant verändert, der Blutdruckanstieg auf Noradrenalin oder Angiotensin II (AII) ist aber deutlich abgeschwächt. Plasmanoradrenalin, Plasma-Renin-Aktivität und Aldosteronausscheidung im 24-Stunden-Urin sind gesteigert. Eine Ernährung ausschließlich von Makrelen führt aber nur sehr wenig Kochsalz zu, und dementsprechend sank die Natriumausscheidung unter der Diät. Alle beobachteten Veränderungen an Blutdruck und vasoaktiven Hormonen sind somit möglicherweise auch durch eine Natriumverarmung erklärbar, so daß der Einfluß der n-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren nicht beurteilt werden kann. Ein zusätzlicher Nachteil besteht in der geringen Fallzahl der untersuchten Probanden.

Es erschien daher sinnvoll, den Einfluß von n-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren auf das Gefäßsystem unter kontrollierten Bedingungen zu untersuchen. Prostaglandinsynthesehemmer beeinträchtigen ebenfalls die Plättchenaggregation und werden neuerdings auch zur Prophylaxe thrombovasculärer Erkrankungen eingesetzt. Es bietet sich somit an, den Einfluß von Prostaglandinsynthesehemmern und n-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren auf Blutdruck und vasoaktive Hormonsysteme miteinander zu vergleichen.

I) Hämodynamik:

N=3	Im Liegen	Unter Noradr.	Unter AII
Systol. Blutdruck (mmHg)	110+-14 111+- 7	132+- 4 118+- 9	144+-14 131+-12
Diastol. Blutdruck (mmHg)	72+- 5 72+- 7	96+- 4 84+- 5	109+- 7 99+- 8
Pulsfrequenz (min. ⁻¹)	57+- 7 59+- 5	49+- 6 54+- 6	47+- 5 56+- 6

II) Vasoaktive Substanzen unter Makrelendiät:

Noradr.	PRA	Aldosteron	Na im Urin	PGE ₂ i.U.	PGF _{2α} i.U.
276+-109 384+- 90	1.6+-0.6 6.0+-3.3	9.9+- 5.3 26.0+-10.0	186+-72 117+-36	413+-276 317+-211	723+-406 404+-110
n.s. N=6	P≤0.01 N=6	P≤0.01 N=5	P≤0.01 N=5	n.s. N=4	n.s. N=4
pg/ml	AI/ml.h	µg/24h	mmol/24h	µg/24h	µg/24h

Oberer Wert: Kontrolle, unterer Wert: Makrelendiät.

Abbildung 1: Veränderungen in der Hämodynamik und Spiegeln vasoaktiver Substanzen unter Makrelendiät.

3. Methoden und Durchführung der Studie

3.1. Probanden und Ausgangssituation

Zwei Gruppen von 16 bzw. 8 männlichen Probanden wurden dem gleichen experimentellen Protokoll unterzogen. Alle Probanden waren zwischen 20 und 45 Jahre alt und, soweit klinisch beurteilbar, bei guter Gesundheit. Zwei Wochen vor Testbeginn bis zum Ende der Studie mußten sich die Teilnehmer jeglicher zusätzlicher Medikamenteneinnahme enthalten und auf Nikotingenuß verzichten. Ansonsten wurden die Lebensgewohnheiten nicht weiter eingeschränkt.

Die erste Gruppe mit 16 Probanden nahm 8 Stunden und 2 Stunden vor Testbeginn eine orale Dosis von jeweils 150 mg Indomethacin (Amuno^R, Sharp & Dohme). Die Kontrolluntersuchung ohne Indomethacin fand jeweils zwei Tage vor der Indomethacineinnahme statt.

Die 8 Probanden der anderen Gruppe erhielten über 25 Tage jeweils 2 mal 20 ml Lebertran (Møllers Tran, Oslo) per die zu ihrer ansonsten ungeänderten Normalkost. Die Wirkung der Diät wurde am 25-ten Tag untersucht, die Kontrolluntersuchungen wurden zufallsverteilt entweder 4 Wochen vor Diätbeginn oder 4 Wochen nach Diätende durchgeführt.

Der Tran enthielt ungefähr 10 rel% Eicosapentaensäure (C20:5, n-3) und 8 rel% Docosahexaensäure (C22:6, n-3) entsprechend einer zusätzlichen täglichen Aufnahme von ungefähr 300 kcal, 3-4 g Eicosapentaensäure, 2-3 g Docosahexaensäure, 3000 IE Vitamin D, 24000 IE Vitamin A und 35 mg Alpha-Tocopherol.

3.2. Ablauf des Testprotokolls

Nachdem am Tag vor dem Test ein 24-Stunden-Urin gesammelt worden war, um die Ausscheidung an Elektrolyten, Kallikrein, Aldosteron, PGE₂ und PGF_{2a} zu bestimmen, unterzog sich jeder Proband nach jeweils einer Stunde Ruhe im Liegen einer 15-minütigen Infusion von Noradrenalin (Arterenol^R Hoechst, 5 µg/min) und einer ebenso langen Infusion von Angiotensin II (Hypertensin^R Ciba, 0.6 µg/min). Welche Infusion als erste gegeben wurde, wurde wieder durch Zufall bestimmt.

Um Störungen durch circadiane Veränderungen auszuschalten, wurde jeder Test um 8 Uhr morgens begonnen. Nach einer 15-minütigen Stehphase wurden Blutdruck und Herzfrequenz registriert sowie durch venöse Punktion 10 ml Blut für die Bestimmung von Plasma-Renin-Aktivität, Plasmacatecholaminen, Plasmaaldosteron und TXB_2 abgenommen. In je eine Vene des rechten und des linken Unterarms wurde eine Infusionsnadel gelegt, die, solange sie nicht zur Applikation der Infusionslösungen oder für weitere Blutabnahmen benötigt wurden, mit 5% Glucoseinfusionen offengehalten wurden.

Nach einer Stunde Ruhe im Liegen wurden erneut Blutdruck und Herzfrequenz gemessen und anschließend Blut über eine der bereits liegenden Nadeln entnommen, um zusätzlich zu den bereits im Stehen bestimmten Parametern Plasmaelektrolyte (Natrium, Kalium und Calcium), Blutlipide, Thrombozytenaggregation und Kationenflüsse sowie Blutbild zu bestimmen.

Während der nun folgenden ersten Infusion erfolgte die Messung von Blutdruck und Herzfrequenz in zweiminütigen Intervallen und nach 15 Minuten bei noch laufender Infusion die Abnahme von Blut zur Bestimmung von TXB_2 , Plasma-Renin-Aktivität und Plasmacatecholaminen, falls Noradrenalin infundiert wurde, oder anderenfalls für die Plasmaaldosteronbestimmung. Nach einer weiteren Stunde Ruhe folgte die zweite Infusion nach demselben Schema.

In der Indomethacingruppe entfielen der 24-Stunden-Urin, die Bestimmungen von Serumelektrolyten, Blutlipiden, Kationenflüssen, Blutbild, Thrombozytenaggregation und TXB_2 . Außerdem wurde in dieser Gruppe die Angiotensininfusion nur bei 8 Probanden gegeben.

Alle Proben wurden in vorgekühlte Spritzen aufgezogen, sofort bei 4°C zentrifugiert und bis zur endgültigen Bestimmung bei -20°C aufbewahrt. Kationenflüsse wurden innerhalb 3 Stunden nach Blutentnahme bestimmt.

Das Auftreten der Korotchkoff'schen Töne bestimmte den Wert des systolischen Blutdrucks. Als diastolischer Wert galt das Einsetzen des sogenannten "muffling" (52). Die Herzfrequenz wurde als peripherer Puls an der Arteria radialis über eine halbe Minute ausgezählt.

Am Tag darauf wurde Blut zur Bestimmung des Fettsäuremusters in Plasma, Erythrozyten- und Thrombozytenmembranen abgenommen und die subaquale Blutungszeit am Ohrläppchen bestimmt.

3.3. Laboranalysen

Nach Routineverfahren der klinischen Chemie wurden bestimmt: Serum- und Urinelektrolyte durch Flammenphotometrie, Blutbild durch Auszählen in der Neubauerzählkammer, Hämoglobin mit der Cyanmethämoglobinmethode sowie enzymatisch Triglyceride und Cholesterin. Serumlipide wurden danach in den HDL- und LDL- Fraktionen lipidelektrophoretisch bestimmt.

Aus dem auf pH 3.5 angesäuerten Urin wurden nach Extraktion mit Chloroform und chromatographischer Trennung der primären Prostaglandine auf Kieselsäuresäulen PGE_2 und PGF_{2a} radioimmunologisch bestimmt (133). Ebenfalls radioimmunologisch erfolgte die Bestimmung von Aldosteron im Urin (150) und nach papierchromatographischer Trennung der Corticoide (164) auch im Plasma. Die Kallikreinaktivität im Urin wurde photometrisch mit einem chromogenen, synthetischen Tripeptid-p-nitroanilin-substrat (Kabi S 2266) gemessen.

Die von Haber et al. (64) angegebene radioimmunologische Bestimmung der Angiotensin I Bildung wurde in einer bereits beschriebenen Modifikation (152) zur Messung der Plasma-Renin-Aktivität verwandt. Plasmacatecholamine wurden radioenzymatisch gemessen durch Methylierung der primären Catecholamine mit ^3H -S-Adenosylmethionin, Extraktion der Methylierungsprodukte mit einem Toluol/Isoamylalkoholgemisch, dünn-schicht-chromatographischer Auftrennung und Oxidation der Catecholamine mit Perjodat (117).

Natrium/Kalium-Cotransport und Natrium/Lithium-Austausch wurden nach der Methode von Duhm et al. (27) durch Rubidium-Aufnahme sensitiv gegenüber Furosemid und Lithium-Aufnahme sensitiv gegenüber Phloretin an Erythrozyten aus Heparinblut bestimmt.

Nach der Methode von Born (12) wurde nephelometrisch an einem Zweikanal-Aggregometer (Fresenius, Bad Homburg) die Thrombozytenaggregation aus plättchenreichem Plasma (10 Minuten Zentrifugation bei 200g), das durch Zumischen von plättchenarmen Plasma (15 Minuten Zentrifugation bei 2000g) auf 250000 Thrombozyten/ μ l eingestellt worden war, bestimmt. Eine Änderung von 100% Lichttransmission entsprach dabei einer Änderung der optischen Dichte von 0.14. Die Aggregation wurde induziert durch Arachidonsäure (1.8 mmol/l; Sigma, St. Louis), ADP (0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5 μ mol/l; Serva, Heidelberg) und Kollagen (0.1, 0.3, 4.0 μ g/ml; Horm-Chemie, München).

Bei der durch Kollagen induzierten Aggregation gebildetes TXB₂ sowie TXB₂ aus den ersten 2ml der jeweiligen Blutentnahmen (Stabilisator: EDTA 5mmol/l, Meclophenamat 10 mg/l) wurden nach der von Siess et al. (139) beschriebenen Methode radioimmunologisch bestimmt durch Extraktion mit Äthylacetat aus den angesäuerten Proben (pH 3.2, 0.1 n HCl) und Verwendung eines spezifischen Antikörpers (Levine L., Brandeis University) und ³H-TXB₂ (100 Ci/mmol; NEN, Boston).

Die Fettsäurezusammensetzung der Plasmaphospholipide, von gewaschenen Erythrozyten-Ghosts und Plättchenmikrosomen wurden unter Verwendung von C17:0 als interner Standard analysiert, indem nach Extraktion, Auftrennung der Lipidklassen mit Kieselsäure-Säulenchromatographie und anschließender Dünnschichtchromatographie sowie Transmethylierung mit methanolischer Schwefelsäure der relative Anteil von C16:0, C18:0, C18:1, C18:2, C20:4, C20:5 und C22:6 gaschromatographisch ermittelt wurde (138).

3.4. Statistische Analyse

Alle Ergebnisse werden, soweit möglich, als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung angegeben. Korrelationskoeffizienten und Regressionsgeraden wurden nach dem Verfahren der kleinsten Quadrate abgeschätzt. Die Signifikanz der Ergebnisse wurde mit dem t-Test für verbundene Stichproben überprüft. Die angegebenen Irrtumswahrscheinlichkeiten beziehen sich stets auf den zweiseitigen Test. Wo nicht gesondert angegeben, markieren Sternchen das erreichte Signifikanzniveau: $P \leq 0.05$ *, $P \leq 0.01$ ** und $P \leq 0.001$ ***. Einzelheiten siehe in (128).

4. Ergebnisse

4.1. Lipidveränderungen unter Lebertran

4.1.1. Das Fettsäuremuster in Plasmaphospholipiden und Biomembranen

Nach Einnahme von insgesamt 1l Lebertran zeigte sich keine Änderung bei den gesättigten und Monoensäuren C16:0 und C18:1 (Siehe Tabelle 1).

	C16:0		C18:1	
	Kontrolle	Lebertran	Kontrolle	Lebertran
Plasma	29.6	29.3	11.8	10.6
Erythrozyten	25.7	27.0	15.7	17.4
Thrombozyten	24.3	24.6	16.7	15.9

Tabelle 1: Der Anteil an C16:0 und C18:1 (rel%) unter Lebertran

Die gesättigte Fettsäure zeigte lediglich in den Plasmaphospholipiden einen geringen Anstieg ($P \leq 0.001$), in Erythrozyten und Thrombozyten blieb sie unverändert. Mit Ausnahme der Arachidonsäuremenge in Erythrozytenmembranen, die in etwa konstant blieb, zeigten die n-6 mehrfach ungesättigten Fettsäuren Linolsäure (C18:2 n-6) und Arachidonsäure (C20:4 n-6) einen Abfall in allen untersuchten Phospholipidfraktionen (C18:2 im Plasma um 41%, in Erythrozyten um 26% und in Plättchen um 18%; C20:4 im Plasma um 37% und in Plättchen um 24%). Die n-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren stiegen hingegen in allen Fraktionen an (C20:5 n-3 im Plasma auf 830%, in Erythrozyten auf 757% und in Plättchen auf 1550% des Ausgangswertes, C22:6 n-3 im Plasma auf 213%, in Erythrozyten auf 148% und in Thrombozyten auf 216% des Ausgangswertes). Tabelle 2 und Abbildung 2 verdeutlichen die Ergebnisse noch einmal in Relativprozent ($C18:0 + C18:2 + C20:4 + C20:5 + C22:6 = 100\%$).

N-6 mehrfach ungesättigte Fettsäuren wurden durch n-3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren aus dem Lebertran ersetzt. Diese Veränderung konnte bei allen Probanden induziert werden und bildete sich 4 Wochen nach Diätende wieder auf die Ausgangswerte

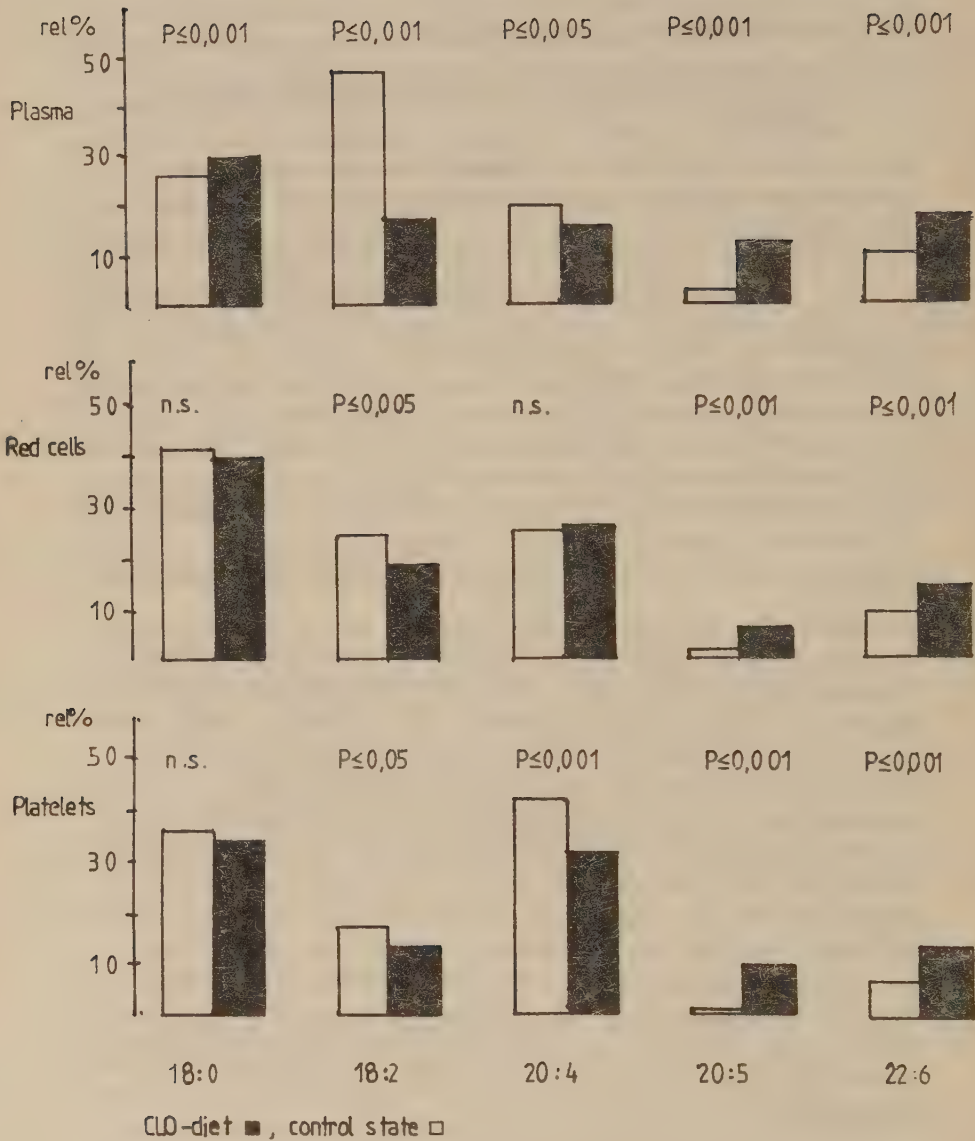


Abbildung 2: Das Fettsäuremuster unter Lebertran (CLO) in Relativprozent ($C18:0 + C18:2 + C20:4 + C20:5 + C22:6 = 100\%$)

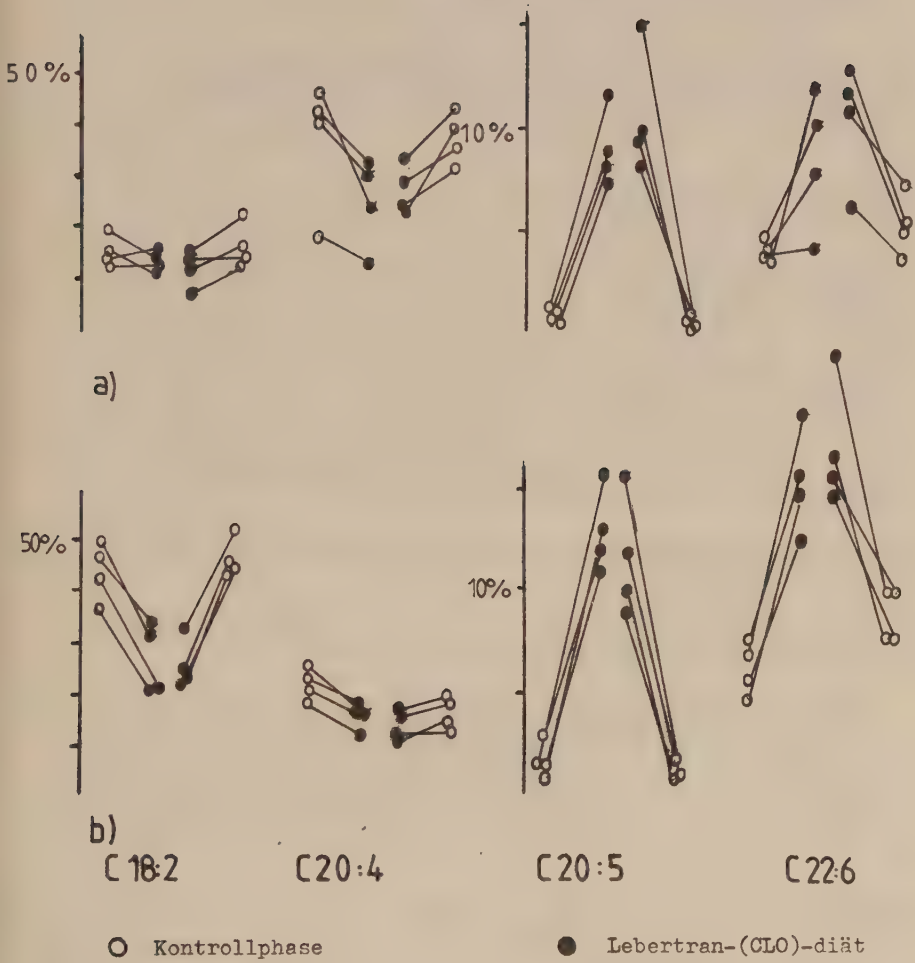


Abbildung 3:

Veränderungen der n-6 und n-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren
 a) in Thrombozytenmembranen, b) in Plasma vor, unter und 4 Wochen
 nach Lebertrandiet.

zurück (siehe Abbildung 3), wobei allerdings hauptsächlich im Plasma noch etwas vermehrt C22:6 zu diesem Zeitpunkt vor-
gefunden wurde (nicht signifikant).

Der Einbau von C20:5 in Thrombozytenmembranen schien mit dem Lebensalter zuzunehmen (siehe Abbildung 4: $r=0.71$, $P \leq 0.05$)

	C18:0	C18:2	C20:4	C20:5	C22:6
Plasma	26.2(1.4) 29.1(2.6)	45.6(4.2) 26.9(4.6)	19.2(3.8) 15.2(2.3)	1.5(0.6) 12.4(2.3)	7.8(1.6) 16.6(2.5)
Erythro- zyten	42.0(5.1) 39.0(3.4)	24.3(3.3) 18.1(1.7)	25.2(5.3) 25.9(2.8)	0.7(0.2) 5.3(1.1)	7.9(1.4) 11.7(1.4)
Thrombo- zyten	35.9(4.0) 24.3(3.5)	17.0(2.8) 14.1(1.2)	41.4(3.6) 31.3(2.6)	0.6(0.2) 9.3(2.5)	5.1(0.9) 11.0(1.0)

Angaben in rel.%, SD in Klammern, oberer Wert: Kontrolle,
unterer Wert: Lebertrandiät.

Tabelle 2: Das Fettsäuremuster (in Relativprozent) nach der
Lebertrandiät.

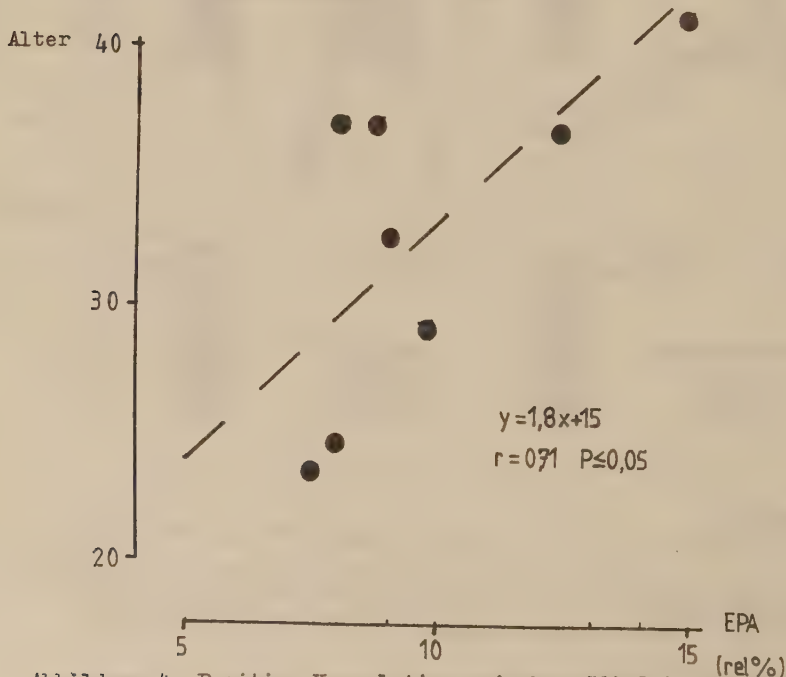


Abbildung 4: Positive Korrelation zwischen C20:5 in Thrombozyten
und Alter.

4.1.2. Triglyceride, Cholesterin und Lipidklassen im Plasma

Unter der Lebertrandiät sanken die Plasmatriglyceride um etwa 20% ab (nicht signifikant), Gesamtcholesterin, HDL- und VLDL-Cholesterin blieben unverändert, während LDL-Cholesterin sogar um 11% ($P \leq 0.05$) anstieg (siehe Tabelle 3 und Abbildung 5).

	Kontrolle	Lebertrandiät	
Triglyceride	85+-45 mg/dl	68+-15 mg/dl	n.s.
Gesamt-cholesterol	209+-38 mg/dl	201+-37 mg/dl	n.s.
HDL-cholesterol	54+- 9 mg/dl	52+- 6 mg/dl	n.s.
VLDL-cholesterol	12+- 8 mg/dl	11+- 2 mg/dl	n.s.
LDL-cholesterol	133+-33 mg/dl	148+-35 mg/dl	$P \leq 0.05$

Tabelle 3: Plasmatriglyceride und Cholesterin in den verschiedenen Lipidklassen unter Lebertran.

In der Lipidelektrophorese waren keinerlei Veränderungen auffindbar. Unter Lebertran betrug der Anteil der Alpha-Lipoproteine 46+-7% (Kontrolle: 48+-9%), derjenige der Präbeta-Lipoproteine 6+-1% (Kontrolle: 7+-4%) und der der Beta-Lipoproteine 47+-7% (Kontrolle: 46+-8%).

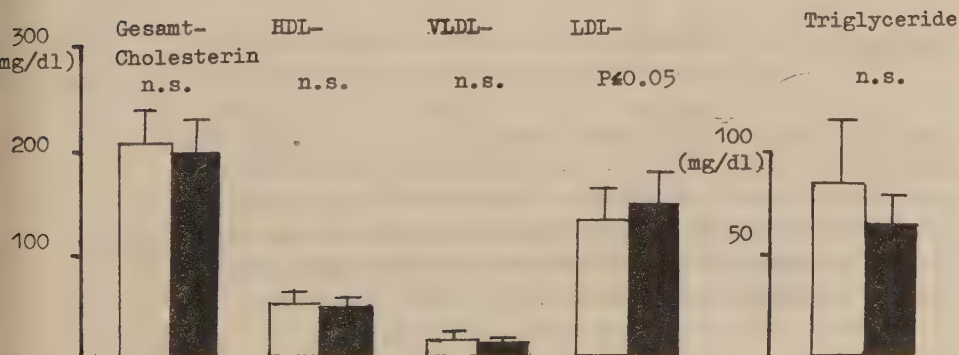


Abbildung 5: Plasmalipide unter Lebertran ■ und Kontrollbedingungen □

4.2. Veränderungen in der Hämodynamik

4.2.1. Die Hämodynamik unter Indomethacin

Während akuter Blockade des Prostaglandinsystems mit Indomethacin waren sowohl systolische als auch diastolische Blutdrücke in allen Phasen der Studie erhöht (siehe Tabelle 4 und Abbildung 6), und zwar der systolische Druck um 3% im Stehen, um 3% im Liegen, um 10% unter der Noradrenalininfusion und um 10% unter der Angiotensininfusion; der diastolische Druck um 3% im Stehen, um 7% im Liegen, um 10% unter der Noradrenalininfusion und um 8% während der Angiotensininfusion.

Die Pulsfrequenz wurde dabei für alle Phasen erniedrigt gefunden (Stehen: 8%, Liegen: 6%, Noradrenalininfusion: 13% und Angiotensininfusion: 13%).

	Stehen	Liegen	Noradrenalin	Angiotensin II
Syst. BD	122+-13	113+-13	126+-14	136+-15
(mmHg)	126+-10 **	117+-12 *	134+-17 ***	150+-21 *
Diast. BD	87+- 9	73+- 9	82+- 7	93+-12
(mmHg)	90+- 6 *	78+- 7 **	90+- 8 ***	100+- 9 *
Pulsfrequ.	79+- 9	63+- 7	56+- 8	52+- 8
(min. ⁻¹)	73+- 8 *	59+- 8 **	49+- 7 ****	45+- 3 *
	N=16	N=16	N=16	N=8

Oberer Wert: Kontrolle, unterer Wert: Indomethacin

Tabelle 4: Die Wirkungen von Indomethacin auf systolischen und diastolischen Blutdruck sowie die Herzfrequenz

Bezüglich der Pressorresponse waren nur die systolische Druckantwort auf Noradrenalin um 4 mm Hg ($P \leq 0.05$) gesteigert und von einem weiteren Pulsabfall um 4 Schläge/min begleitet ($P \leq 0.05$) (Siehe Tabelle 5). Die Antwort auf Angiotensin II und der diastolische Druckanstieg auf Noradrenalin waren nicht signifikant von den Kontrollwerten verschieden.

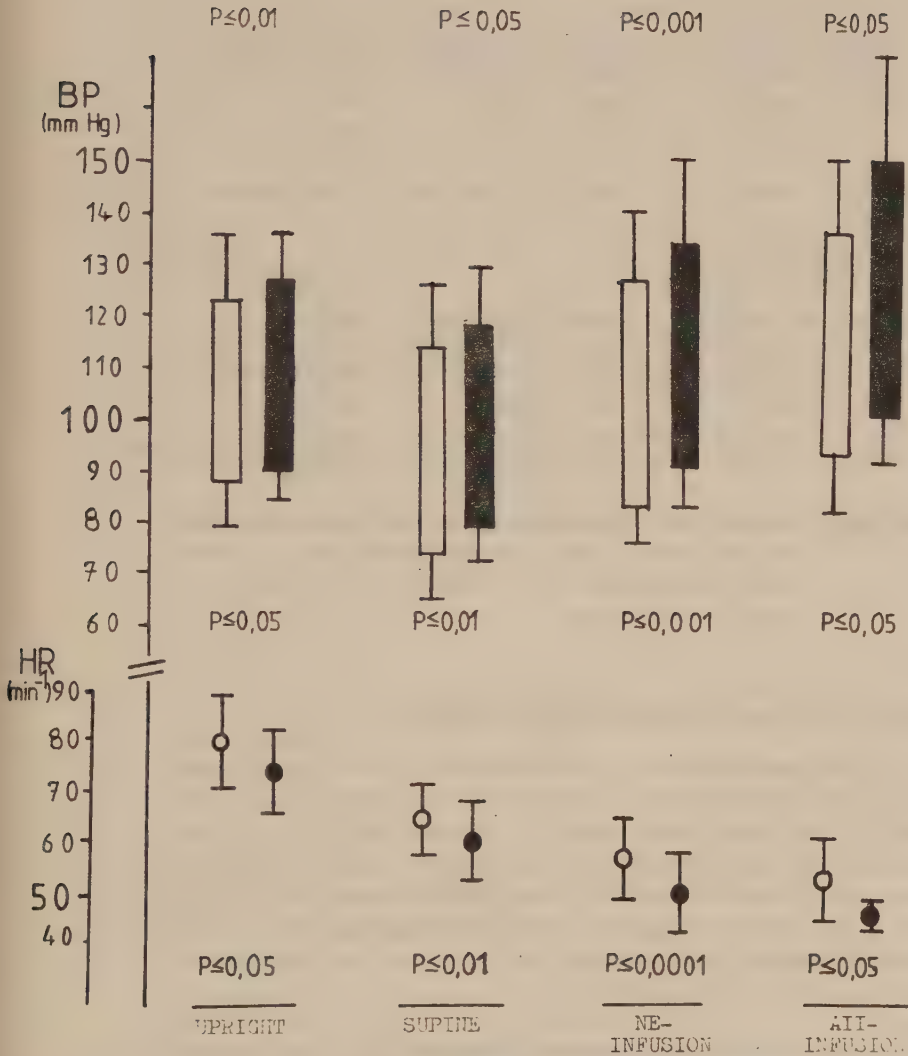


Abbildung 6: Einfluß von Indomethacin auf den Blutdruck (BP) und die Herzfrequenz (HR) im Stehen (Upright), im Liegen (Supine), unter Noradrenalin-(NE)-Infusion und unter Angiotensin II -(AII)-Infusion. Indomethacin ■ , Kontrolle □ .

I) Noradrenalin:

Syst. Blutdruck	Diast. Blutdruck	Herzfrequenz
13+- 7 mmHg	10+- 5 mmHg	6+- 5 min ⁻¹
17+- 9 mmHg *	12+- 7 mmHg	10+- 6 min ⁻¹ *

II Angiotensin II:

Syst. Blutdruck	Diast. Blutdruck	Herzfrequenz
24+-12 mmHg	23+-10 mmHg	8+- 7 min ⁻¹
29+-11 mmHg	25+- 5 mmHg	10+- 6 min ⁻¹

Tabelle 5: Einfluß von Indomethacin auf die Pressorresponse bei Stimulation mit I) Noradrenalin und II) Angiotensin II. Oberer Wert: Kontrolle, unterer Wert: Indomethacin.

4.2.2. Die Hämodynamik unter Lebertransdiät

Am 25-ten Tag der Lebertransgabe waren der systolische Druck im Stehen um 4% ($P \leq 0.05$), unter Noradrenalininfusion um 6% ($P \leq 0.01$) und unter Angiotensin II Infusion um 5% (n.s.) erniedrigt (siehe Tabelle 6 und Abbildung 7). Die diastolischen Drucke waren nicht verändert oder zeigten unter der Angiotensin II Infusion sogar einen leichten Anstieg (n.s.) Nur die Herzfrequenz im Liegen war um 9% rascher als der Vergleichswert ohne Lebertran.

Die systolische Pressorresponse auf Noradrenalin war während der Lebertransgabe um 33% geringer ($P \leq 0.05$, bei Bezug auf die Werte der ersten Ruheperiode sogar $P \leq 0.01$) (siehe Tabelle 7). Die übrigen Werte für Blutdruck und Herzfrequenz zeigten keine Änderung.

	Stehen	Liegen	Noradrenalin	Angiotensin II	
Syst. BD	122+- 4	119+- 6	136+- 9	148+-15	
(mmHg)	117+- 6 *	116+- 6 n.s.	128+- 8 **	140+-10	n.s.
Diast. BD	84+- 5	79+- 5	91+- 4	104+-10	
(mmHg)	84+- 3 n.s.	78+- 4 n.s.	91+- 4 n.s.	109+- 9	n.s.
Pulsfrequ.	71+-14	58+- 9	52+-10	55+-11	
(min. ⁻¹)	69+-12 n.s.	63+-10 *	58+-12 n.s.	51+- 9	n.s.
	N=8	N=8	N=8	N=8	
Oberer Wert: Kontrolle, unterer Wert: Lebertran					

Tabelle 6: Blutdrücke und Pulsfrequenzen unter der Leber-
transgabe.

I) Noradrenalin:

Syst. Blutdruck	Diast. Blutdruck	Herzfrequenz
18+- 6 mmHg *	11+- 4 mmHg	6+- 2 min ⁻¹
12+- 7 mmHg	12+- 4 mmHg	7+- 4 min ⁻¹

II) Angiotensin II:

Syst. Blutdruck	Diast. Blutdruck	Herzfrequenz
26+-13 mmHg	25+-10 mmHg	5+- 3 min ⁻¹
21+- 6 mmHg	24+- 5 mmHg	7+- 4 min ⁻¹

Oberer Wert: Kontrolle; unterer Wert: Lebertrandität

Tabelle 7: Blutdruck- und Pulsfrequenzänderung unter Leber-
transgabe bei Stimulation mit I) Noradrenalin und
II) Angiotensin II.

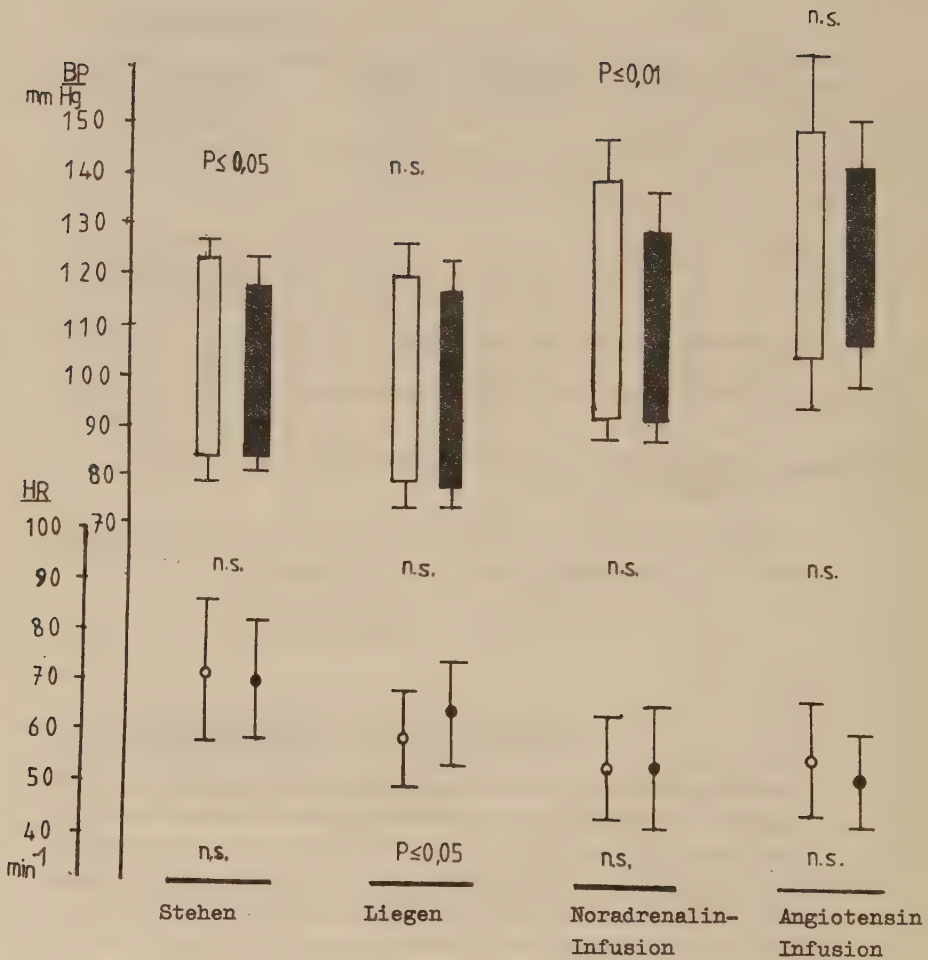


Abbildung 7: Blutdruck (BP) und Herzfrequenz (HR) am 25-ten Tag der Lebertransgabe im Stehen, Liegen und unter Infusion von Noradrenalin und Angiotensin II.

Die Abnahme des systolischen Druckanstiegs auf Noradrenalin unter Lebertransgabe korreliert positiv mit dem Einbau von Eicosapentaensäure in Thrombozytenmembranen ($y=0.3x+8.3$, $r=0.72$, $P\leq 0.05$) und der Abnahme von Arachidonsäure im Plasma ($y=0.25x-2.5$, $r=0.71$, $P\leq 0.05$). (Siehe Abbildungen 8 und 9).

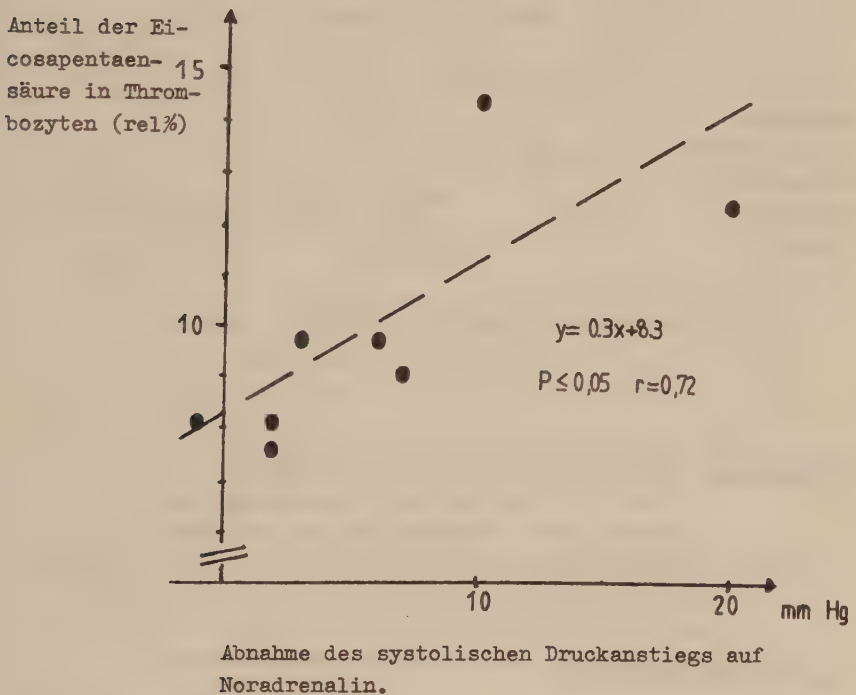


Abbildung 8: Positive Korrelation zwischen Abschwächung des systolischen Druckanstiegs auf Noradrenalin unter Lebertransgabe und dem Einbau von Eicosapentaensäure in Thrombozyten.

Abnahme des systolischen Blutdruckanstiegs auf
Noradrenalin unter Lebertran (mm Hg)

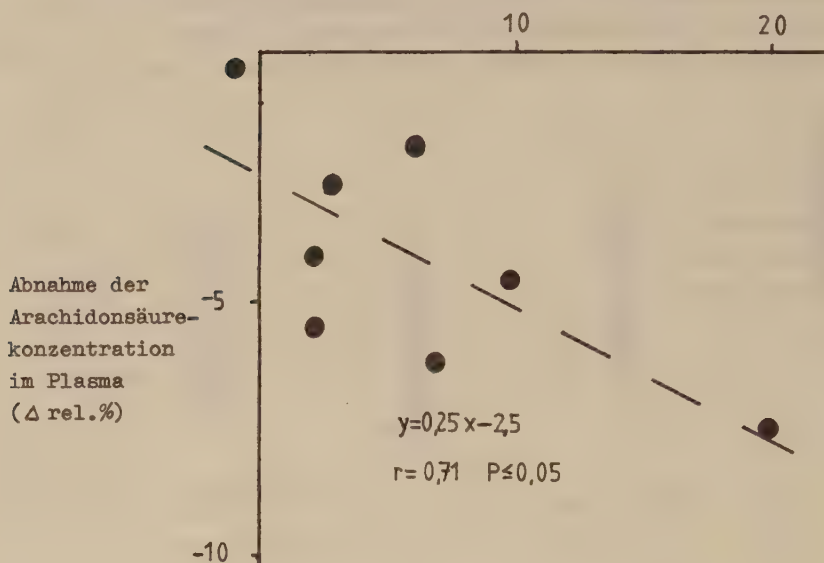


Abbildung 9: Korrelation zwischen der Abnahme von Arachidon-
säure im Plasma und der Abschwächung des
systolischen Druckanstiegs auf Noradrenalin unter
dem Lebertran-Supplement.

4.3. Vasoaktive Hormone

4.3.1. Plasmacatecholaminspiegel

Nach Indomethacineinnahme wurden im Stehen um 14% und im Liegen um 28% niedrigere Werte für Plasmanoradrenalin gefunden (jeweils $P \leq 0,05$) (siehe Tabelle 8 I) und Abbildung 10). Die Infusion der gleichen Menge Noradrenalin ergab aber um 60% höhere Plasmaspiegel ($P \leq 0,01$). Die Spiegel während der Angiotensin II Infusion erfuhren keine Änderung und entsprachen in ihren Werten denen im Liegen.

I) Einfluss von Indomethacin:

	Liegen	Stehen	Noradrenalin	Angiotensin II
Kontrolle	178+- 88	285+-154	686+-375	168+- 53
Indo-methacin	128+- 71	245+-102	1100+-661	161+- 99
	$P \leq 0.05$	$P \leq 0.05$	$P \leq 0.01$	n.s.

II) Einfluß der Lebertrandiät:

	Liegen	Stehen	Noradrenalin	Angiotensin II
Kontrolle	232+-251	267+-217	487+-120	-----
Indo-methacin	205+-151	237+-183	1022+-510	-----
	n.s.	n.s.	$P \leq 0.025$	-----

Tabelle 8: Veränderungen der Plasmanoradrenalin Spiegel (pg/ml) in den verschiedenen Stadien des Versuchsprotokolls I) unter Indomethacin und II) während der Lebertrangiabe.

Auch während der Lebertrangiabe tendierten die Plasmanoradrenalinwerte zu einer Abnahme von etwa 12% im Stehen und im Liegen. Der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 8 II)). Die Werte unter der Noradrenalininfusion waren aber im Vergleich zu den entsprechenden Kontrollen um 109% höher ($P \leq 0.025$). Die Zunahme der Plasmanoradrenalinwerte unter der Noradrenalininfusion, die während der Lebertrangiabe zu beobachten waren, korrelierten mit Einbau von Eicosapentaensäure in Thrombozytenmembranen (Abbildung 11: $y=3x+8$, $r=0.82$, $P \leq 0.05$) und der Abnahme der Arachidonsäure in den Plasmaphospholipiden (Abbildung 12: $y=-4.1+0.96$, $r=-0.80$, $P \leq 0.05$).

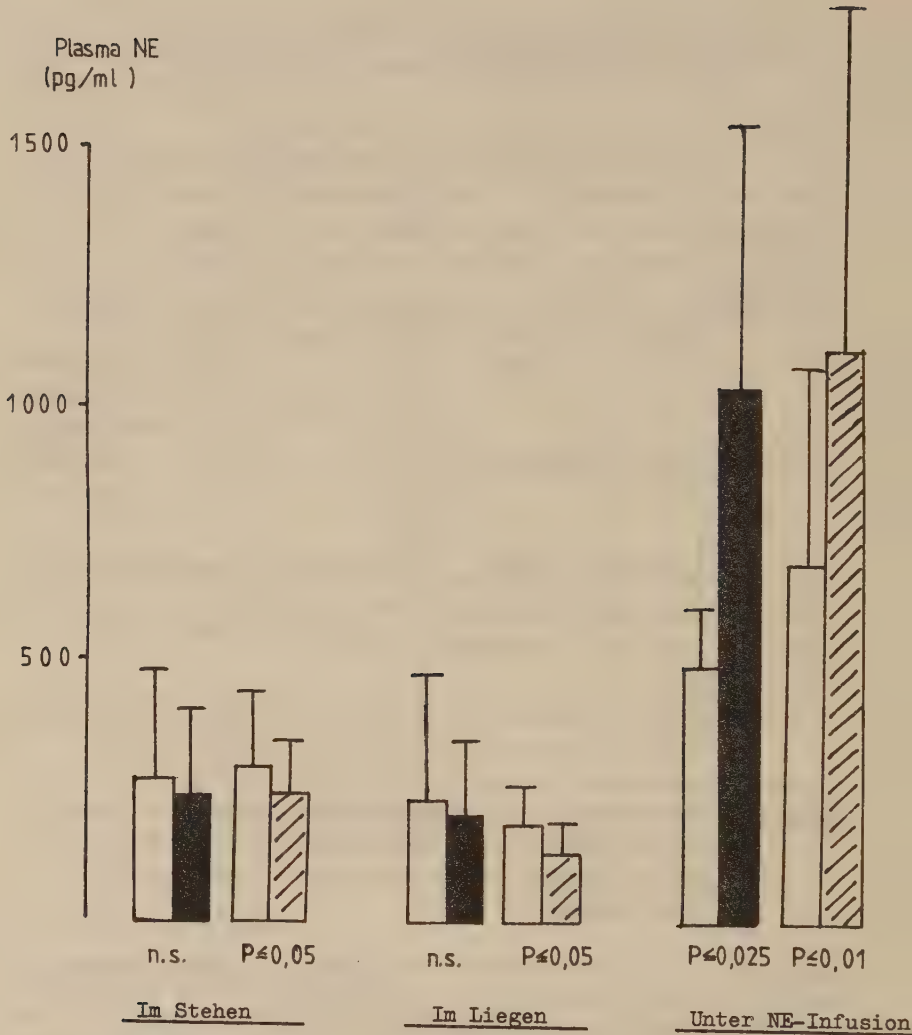


Abbildung 10: Vergleich der Plasmanoradrenalinwerte unter Indomethacin  und während der Lebertran-gabe  . (Jeweilige Kontrolle ).

Eicosapentaensäure
in Thrombozyten (rel.%)

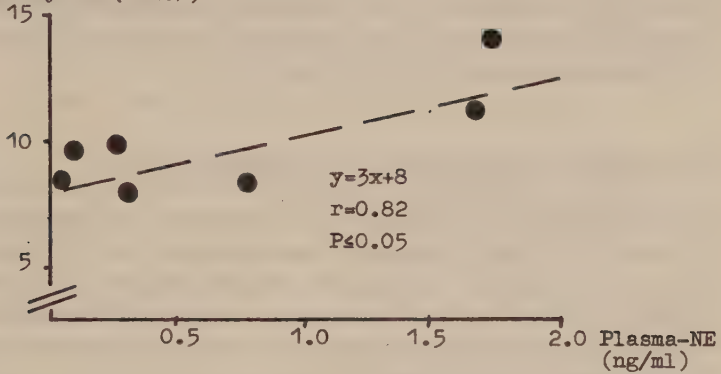
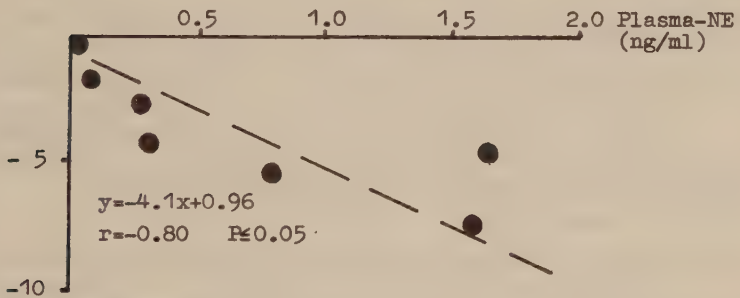


Abbildung 11: Korrelation zwischen infusionsbedingten Noradrenalin-
spiegeln unter Lebertran und dem Anteil an Eicosa-
pentaensäure in Thrombozytenphospholipiden.



Abnahme von Arachidon-
säure im Plasma (Δ rel.%)

Abbildung 12: Korrelation zwischen infusionsbedingten Noradrenalin-
spiegeln unter Lebertran und der Abnahme von Arachi-
donsäure in den Plasmaphospholipiden.

Die Adrenalin Spiegel zeigten während der ganzen Studie keinerlei signifikante Veränderungen. Während der Lebertransgabe ergaben sich dafür folgende Werte: Im Stehen: 56+-39 pg/ml (Kontrolle: 92+-150 pg/ml); im Liegen: 43+-34 pg/ml (Kontrolle: 59+-68 pg/ml) und unter Noradrenalininfusion: 73+-30 pg/ml (Kontrolle: 57+-47 pg/ml).

4.3.2. Plasmapareninaktivität und Plasmaaldosteron

Unter der Einnahme von Indomethacin wurden deutlich geringere Aktivitäten für das Plasmaparenin gemessen als unter Kontrollbedingungen. Im Stehen fanden sich um 47% ($P \leq 0.01$) erniedrigte Werte, im Liegen um 42 % ($P \leq 0.001$) und unter den beiden Infusionen um etwa 30% ($P \leq 0.01$ für Noradrenalin, n.s. für Angiotensin II) geringere Spiegel (siehe Tabelle 9).

	Kontrolle	Indomethacin
Im Stehen:	2.6+-1.4	1.4+-1.0 $P \leq 0.01$
Im Liegen:	1.2+-0.7	0.7+-0.4 $P \leq 0.001$
Unter Noradrenalin	1.7+-1.1	1.2+-0.7 $P \leq 0.01$
Unter Angiotensin II	0.6+-0.4	0.4+-0.2 n.s.

Tabelle 9: Plasma-Reninaktivitäten unter Indomethacin (ng AI/ml·h).

	Im Stehen	Im Liegen	Unter Noradrenalin	Unter Angiotensin II
PRA				
Kontrolle	2.12+-0.85	1.17+-0.55	1.40+-0.59	0.74+-0.26
Diät	1.61+-0.65	0.88+-0.56	1.33+-0.97	0.87+-0.53
P-Aldo				
Kontrolle	202+- 63	187+- 75	-----	280+-120
Diät	285+-142	146+- 46	-----	257+-160

Tabelle 10: Plasma-Reninaktivitäten (PRA: ng AI/ml·h) und Plasmaaldosteron (P-Aldo: ng/l) unter Lebertran.

Während der Lebertrangabe erschien die Plasma-Reninaktivität im Liegen und Stehen jeweils um 25% vermindert, begleitet von einem Abfall der entsprechenden Plasmaaldosteronspiegel von etwa 10-25% (siehe Tabelle 10). Diese Unterschiede erwiesen sich aber bei zweiseitiger statistischer Überprüfung als nicht signifikant. Während der Infusion von Noradrenalin oder Angiotensin II ergaben sich keine Änderungen von Plasma-Reninaktivität und Plasmaaldosteron unter dem Lebertran-Supplement.

Die gemessenen Plasma-Reninaktivitäten waren offenbar von der Reihenfolge der verabreichten Infusionen abhängig. Wurde als erstes Noradrenalin infundiert, so stiegen die Reninspiegel im Vergleich zu der vorausgegangenen Liegeperiode an: Um 82% unter Indomethacin (Kontrolle: 47%) ($P \leq 0.02$) und um 49% unter Lebertran (Kontrolle: 37%) (n.s.). War der Noradrenalininfusion jedoch eine Angiotensin II Infusion vorausgegangen, so konnte kein Anstieg der Plasmareninspiegel durch Noradrenalin beobachtet werden (siehe Tabelle 11).

I) Noradrenalininfusion vor Angiotensin-II-Infusion

	Kontrolle	Indomethacin		Kontrolle	Lebertran
Im Liegen	1.41+0.83	0.76+0.39		1.09+0.68	1.15+0.81
Unter Noradrenalin	2.08+1.54	1.39+0.95		1.49+0.82	1.71+1.30
	$P \leq 0.02$	$P \leq 0.02$		n.s.	n.s.

II) Noradrenalininfusion nach Angiotensin-II-Infusion

	Kontrolle	Indomethacin		Kontrolle	Lebertran
Im Liegen	0.61+0.38	0.33+0.23		1.26+0.68	0.85+0.63
Unter Noradrenalin	0.50+0.37	0.76+0.47		1.31+0.63	0.94+0.66
	n.s. $P > 0.5$	n.s. $P > 0.5$		n.s. $P > 0.5$	n.s. $P > 0.5$

Tabelle 11: Abhängigkeit der Plasma-Reninaktivität (ng AI/ml·h) unter Noradrenalininfusion von der Reihenfolge der Infusionen.

4.3.3. Abhängigkeit der hämodynamischen Veränderungen von den Plasmaspiegeln vasoaktiver Hormone

Um zu überprüfen, inwieweit die beobachteten hämodynamischen Veränderungen auf Änderungen in den Plasmaspiegeln vasoaktiver Hormone zurückzuführen sind, wurden die Korrelationskoeffizienten für systolischen und diastolischen Blutdruck und Herzfrequenz gegen Plasmanoradrenalin und Plasma-Reninaktivität errechnet und auf statistische Signifikanz überprüft.

Außer vereinzelt signifikanten Korrelationen in der Indomethacin-gruppe (siehe Tabelle 12) wie unter Indomethacin $RR_s + PRA$ im Liegen und im Stehen ($P \leq 0.05$), $RR_s + NE$ im Stehen ($P \leq 0.05$), $RR_d + PRA$ im Liegen ($P \leq 0.05$) sowie unter Kontrollbedingungen $RR_s + NE$ im Liegen ($P \leq 0.01$) und $RR_s + PRA$ während der Angiotensin II Infusion ($P \leq 0.05$) fand sich keine eindeutig zu identifizierende Abhängigkeit von vasoaktiven Plasmahormonen und Blutdruck oder Herzfrequenz.

Im Stehen	Im Liegen	Unter Noradrenalin	Unter Angiotensin II
<u>$RR_s + NE$</u>	<u>$RR_s + NE$</u>	<u>$RR_s + NE$</u>	<u>$RR_s + NE$</u>
$r = -0.05 (n=10)$ $r = -0.66 (n=11)^*$	$r = 0.78 (n=13)^{**}$ $r = 0.02 (n=13)$	$r = 0.00 (n=13)$ $r = -0.23 (n=14)$	$r = 0.58 (n=8)$ $r = -0.31 (n=8)$
<u>$RR_d + NE$</u>	<u>$RR_d + NE$</u>	<u>$RR_d + NE$</u>	<u>$RR_d + NE$</u>
$r = 0.04 (n=10)$ $r = -0.15 (n=11)$	$r = 0.44 (n=13)$ $r = -0.03 (n=13)$	$r = -0.10 (n=13)$ $r = -0.39 (n=14)$	$r = 0.39 (n=8)$ $r = -0.40 (n=8)$
<u>$RR_s + PRA$</u>	<u>$RR_s + PRA$</u>	<u>$RR_s + PRA$</u>	<u>$RR_s + PRA$</u>
$r = 0.33 (n=11)$ $r = -0.68 (n=12)^*$	$r = -0.28 (n=15)$ $r = -0.71 (n=15)^*$	$r = 0.08 (n=15)$ $r = 0.43 (n=15)$	$r = 0.77 (n=8)^*$ $r = -0.07 (n=8)$
<u>$RR_d + PRA$</u>	<u>$RR_d + PRA$</u>	<u>$RR_d + PRA$</u>	<u>$RR_d + PRA$</u>
$r = 0.41 (n=11)$ $r = -0.16 (n=12)$	$r = -0.21 (n=15)$ $r = -0.62 (n=15)^*$	$r = 0.20 (n=15)$ $r = -0.24 (n=15)$	$r = 0.45 (n=8)$ $r = 0.35 (n=8)$

Oberer Wert: Kontrolle, unterer Wert: Indomethacin

RR_s : systol. Blutdruck, RR_d : diast. Blutdruck, NE: Noradrenalin

PRA: Plasareninaktivität.

Tabelle 12: Korrelationskoeffizienten "r" für die Abhängigkeit zwischen Blutdruck oder Herzfrequenz von Renin- oder Noradrenalinspiegeln im Plasma in der Indomethacingruppe.

In der Lebertrangruppe ergaben sich weder während der Diät noch unter Kontrollbedingungen signifikante Korrelationen zwischen Blutdruck oder Herzfrequenz und den Plasmaspiegeln an Renin oder Noradrenalin (siehe Tabelle 13).

	Im Stehen	Im Liegen	Unter Noradrenalin	Unter Angiotensin
$RR_s + NE$	$r=-0.67$	$r=-0.08$	$r=-0.25$	-----
	$r=-0.15$	$r=0.20$	$r=-0.43$	-----
$RR_d + NE$	$r=0.03$	$r=0.20$	$r=0.10$	-----
	$r=-0.34$	$r=0.24$	$r=-0.62$	-----
$HF + NE$	$r=-0.10$	$r=-0.09$	$r=0.39$	-----
	$r=0.00$	$r=0.48$	$r=0.59$	-----
$RR_s + PRA$	$r=-0.49$	$r=-0.15$	$r=-0.27$	$r=-0.45$
	$r=-0.15$	$r=-0.45$	$r=-0.58$	$r=-0.22$
$RR_d + PRA$	$r=0.33$	$r=0.46$	$r=0.40$	$r=0.21$
	$r=0.62$	$r=-0.11$	$r=0.08$	$r=-0.32$
$HF + PRA$	$r=-0.01$	$r=0.64$	$r=0.56$	$r=0.54$
	$r=0.53$	$r=0.39$	$r=0.10$	$r=0.27$

Oberer Wert: Kontrolle, unterer Wert: Lebertrangabe

RR_s : systolischer Blutdruck, RR_d : diastolischer Blutdruck

NE: Noradrenalin, PRA: Plasmapreninaktivität.

Tabelle 13: Korrelationskoeffizienten "r" für die Abhängigkeit zwischen Blutdruck oder Herzfrequenz und Renin- oder Noradrenalinspiegeln im Plasma in der Lebertrangruppe.

4.3.4. Ausscheidung vasoaktiver Hormone im Urin

Nach 25 Tagen Lebertrangabe war die Ausscheidung im 24-Stundenurin an PGE_2 um 40%, an PGF_{2a} um 25%, an Kallikrein um 16% und an Aldosteron um 22% zurückgegangen (siehe Tabelle 14). Allerdings war keine dieser Veränderung bei statistischer Überprüfung signifikant.

	Kontrolle	Lebertran	
PGE_2	189+- 86	114+- 56	ng/d
PGF_{2a}	1004+-349	755+-504	ng/d
Kallikrein	67.2+- 34	56.4+- 39	IU/d
Aldosteron	11.8+-3.5	9.2+-5.2	$\mu\text{g}/\text{d}$

Tabelle 14: Ausscheidung von Prostaglandinen, Kallikrein und Aldosteron im 24-Stundenurin.

4.4. Veränderungen im Flüssigkeits- und Elektrolytstoffwechsel

4.4.1. Blutbild, Plasma- und Urinelektrolyte

Serumnatrium, Serumkalium und Serumcalcium sowie die durch Volumeneffekte beeinflussbaren Größen Hämoglobin, Hämatokrit und die Leukozyten erfuhren unter der Lebertrangabe keine Änderung (siehe Tabelle 15)

	Kontrolle	Lebertran	
Natrium	143+-1.8	143+-2.7	mmol/l
Kalium	4.5+-0.3	4.5+-0.3	mmol/l
Calcium	2.4+-0.1	2.4+-0.05	mmol/l
Hämoglobin	14.9+-0.7	15.3+-1.2	g/dl
Hämatokrit	43+- 3	44+- 4	%
Leukozyten	6.3+-0.7	5.8+-0.3	$10^3/\text{mm}^3$

Tabelle 15: Blutparameter unter dem Lebertran-Supplement.

Im Urin stiegen Harnvolumen (n.s.) und Natriumausscheidung ($P \leq 0.025$) zwischen 10 und 20% an, während die Kaliumausscheidung (n.s.) um etwa denselben Betrag abnahm (siehe Tabelle 16). Die vermehrte Natriumausscheidung war durch die Diät induziert und entsprach nicht etwa einer trendmäßigen Schwankung (siehe Abbildung 13).

Zwischen der Natriumausscheidung im 24-Stundenurin und dem intrazellulären Natriumgehalt von Erythrozyten, der unter der Diät ebenfalls von 7.44 ± 0.96 mmol/lcells auf 7.99 ± 1.05 mmol/lcells anstieg ($P \leq 0.03$), bestand eine enge Korrelation sowohl vor als auch während der Diät ($y = 1.1x + 578$, $r = 0.70$, $P \leq 0.01$) (siehe Abbildung 14).

	Kontrolle		Lebertran	
Natrium	160+- 54	$P \leq 0.025$	188+- 58	mmol/d
Kalium	94+- 42		80+- 19	mmol/d
Harnvolumen	1625+-588		1822+-646	ml/d

Tabelle 16: Urinparameter unter der Lebertraneinnahme.

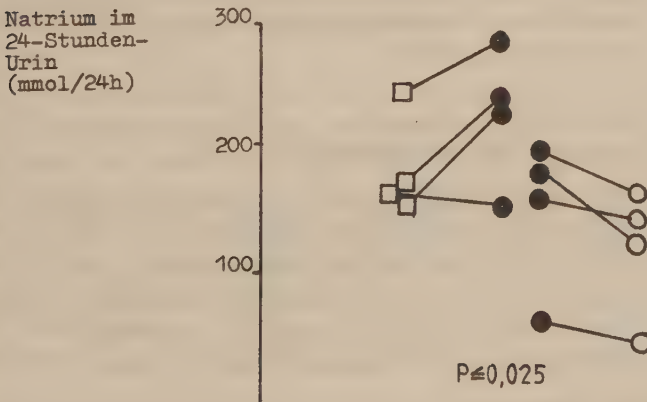


Abbildung 13: Die Natriumausscheidung im 24-Stundenurin 4 Wochen vor $\square$, während $\bullet$ und 4 Wochen nach $\circ$ Lebertraneinnahme.

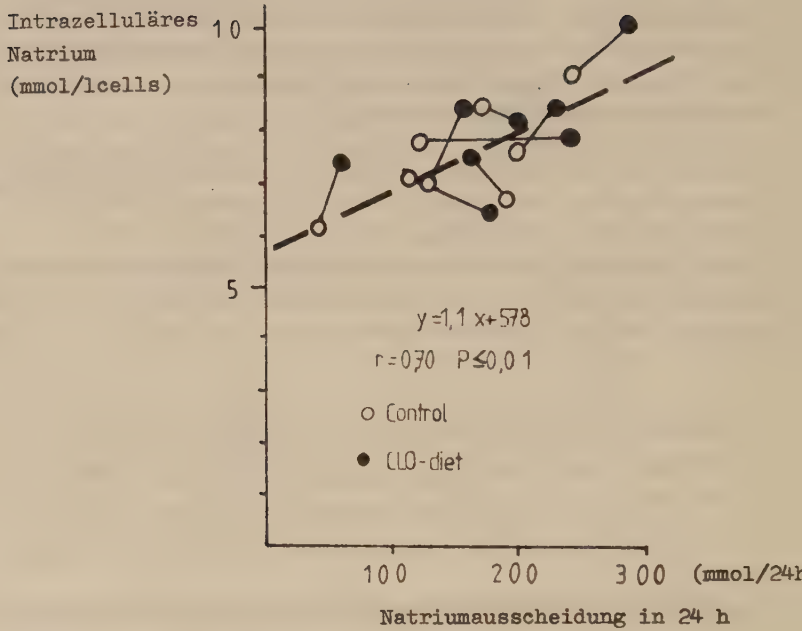


Abbildung 14: Korrelation zwischen intrazellulärem Natriumgehalt und der Natriumausscheidung im 24-Stundenurin unter Lebertran-(CLO)-Gabe als auch unter Kontrollbedingungen.

4.4.2. Ionenflüsse unter der Lebertrangabe

Die Transportraten zeigten unter der Diät mit Lebertran weder für den Furosemid-sensitiven Natrium/Kalium-Cotransport (Aktivität: 0.424 ± 0.133 mmol/lcells·h, Kontrollwert: 0.460 ± 0.127 mmol/lcells·h) noch für den Phloretin-sensitiven Natrium/Lithium-Austausch (Aktivität: 0.057 ± 0.022 mmol/lcells·h, Kontrollwert: 0.058 ± 0.021 mmol/lcells·h) veränderte Aktivitäten (siehe Abbildung 15).

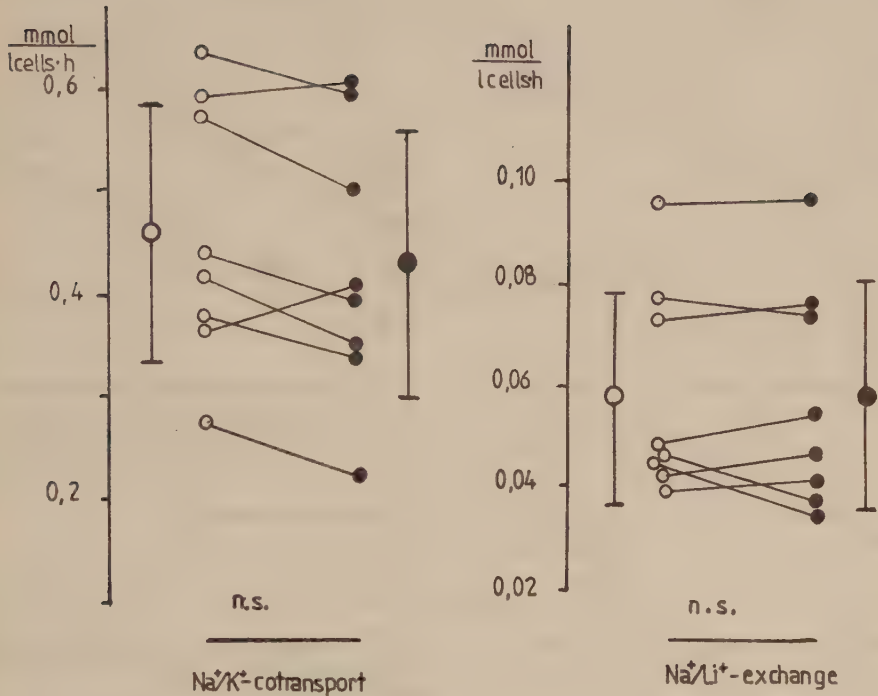
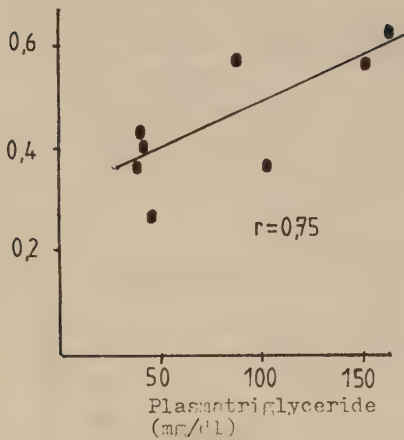


Abbildung 15: Ionenflüsse während Lebertran ● und unter
 Kontrollbedingungen ○ .

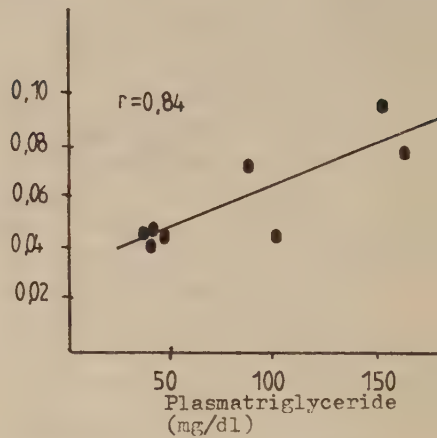
In der Kontrollphase korrelierten die Aktivitäten aller beider Transportsysteme sowohl mit den Plasmatriglyceridkonzentrationen als auch dem Gesamtcholesterin (siehe Abbildung 16): Triglyceride + Na/K-Cotransport $r=0.75$, $P \leq 0.05$; Triglyceride + Na/Li-Exchange $r=0.84$, $P \leq 0.05$; Cholesterin + Na/K-Cotransport $r=0.65$, n.s.; Cholesterin + Na/Li-Exchange $r=0.79$, $P \leq 0.05$. Unter der Lebertransdiät blieb aber lediglich die Korrelation zwischen Cholesterin und Na/Li-Exchange erhalten (siehe Abbildung 17) mit einem gemeinsamen Korrelationskoeffizienten von $r=0.57$, $P \leq 0.05$.

Ebenso wurden Korrelationen zwischen dem Arachidonsäuregehalt der Erythrozyten und dem Na/K-Cotransport ($r=-0.65$, n.s.; unter Kontrollbedingungen $r=-0.73$, $P \leq 0.05$) und dem Na/Li-Austausch ($r=-0.73$, $P \leq 0.05$; unter Kontrollbedingungen $r=-0.78$, $P \leq 0.05$) durch die Diät nur unwesentlich beeinträchtigt (siehe Abbildungen 18 und 19).

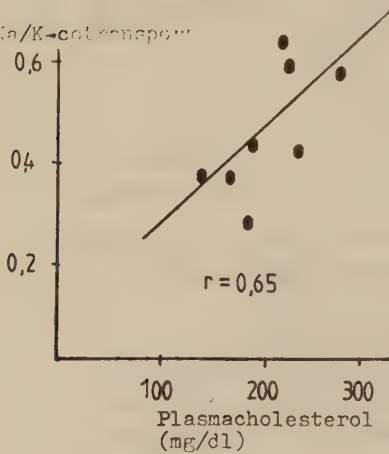
Na/K-cotransport
(mmol/l cells.h)



Na/Li-exchange
(mmol/l cells.h)



Na/K-cotransport



Na/Li-exchange

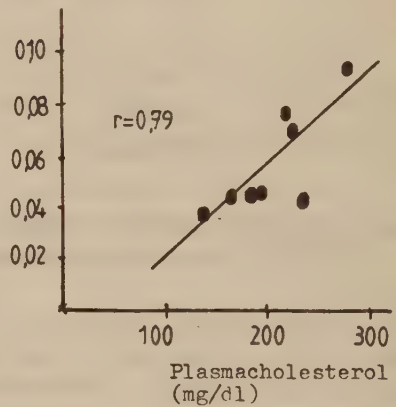


Abbildung 16: Korrelationen zwischen Ionenflüssen und Plasma-
lipiden unter Kontrollbedingungen

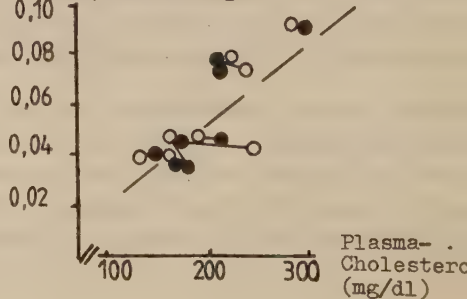
Abbildung 17 (rechts):

Na/Li-exchange und Plasma-
cholesterin korrelieren
vor und nach Lebertran um
eine gemeinsame Gerade.

$y=4 \cdot 10^{-4}x-0.028$, $r=0.57$, $P \leq 0.05$.

Lebertran ●, Kontrolle ○.

Na/Li-exchange



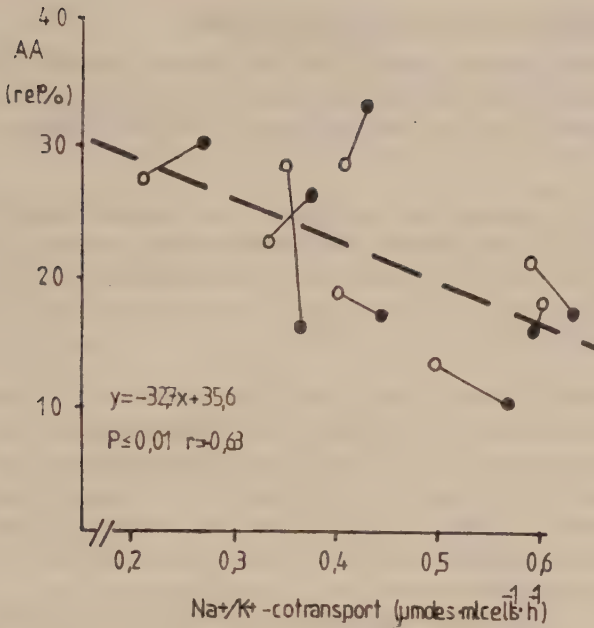
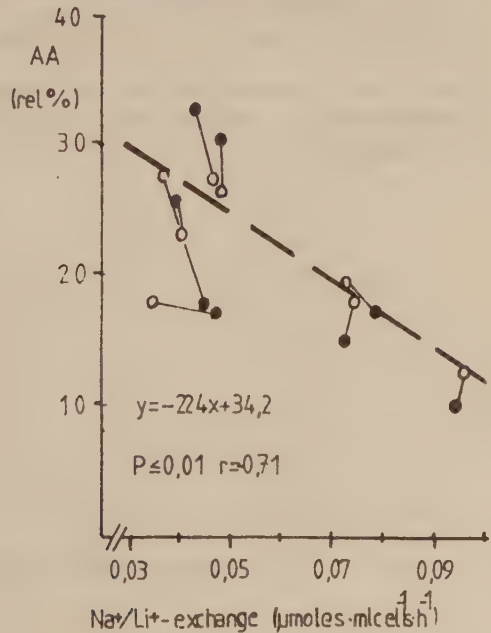


Abbildung 18: Arachidonsäure-(AA)-Anteil in Erythrozyten und Na/K-Cotransport korrelieren vor $\circ$ und nach $\bullet$ Lebertran um eine gemeinsame Gerade.

Abbildung 19 (rechts):

Arachidonsäure-(AA)-Anteil in Erythrozyten und Na/Li-Exchange korrelieren vor $\circ$ und nach $\bullet$ Lebertran um eine gemeinsame Gerade.



4.5. Thrombozytäre Funktionen unter Lebertran

Während der Lebertrangebe wurden etwa 10% weniger Thrombozyten ($P \leq 0.05$) im venösen Blut gezählt als ohne Diät und die sub-aquale Blutungszeit um etwa 40% verlängert ($P \leq 0.01$) gefunden (siehe Tabelle 17).

Die Thromboxan B_2 Spiegel aus den ersten 2 ml Meclophenamatblut waren im Liegen um 65% ($P \leq 0.05$), im Stehen um 51% ($P \leq 0.05$), unter der Noradrenalininfusion um 29% ($P \leq 0.05$) und unter der Angiotensininfusion um 19% (n.s.) niedriger als während der Kontrollphase (siehe Tabelle 17).

In plättchenreichem Plasma (PRP), unter der Lebertrangebe abgenommen, konnten mit schwachen Stimuli (Collagen 0.1 $\mu\text{g/ml}$ und 0.3 $\mu\text{g/ml}$; ADP 0.5 $\mu\text{mol/l}$ - 1.5 $\mu\text{mol/l}$) die Thrombozyten etwas weniger aggregieren als vor oder nach der Diät (jeweils $P \leq 0.05$). Bei höheren Dosen Collagen (10 $\mu\text{g/ml}$) oder ADP (2 $\mu\text{mol/l}$ oder 2.5 $\mu\text{mol/l}$) als Aggregationsauslöser waren keine Unterschiede im Aggregationsverhalten nachweisbar (siehe Tabelle 17).

Parallel zu der verminderten Aggregabilität wurden nach Stimulation mit Collagen geringere Mengen Thromboxan B_2 im plättchenreichen Plasma gemessen (siehe Abbildung 20 und Tabelle 17), und zwar mit 0.1 $\mu\text{g/ml}$ Collagen 58%, mit 0.3 $\mu\text{g/ml}$ Collagen 38% und mit 4.0 $\mu\text{g/ml}$ Collagen 77% des jeweiligen Vergleichswertes.

Die Thrombozytenaggregation und Thromboxan B_2 Bildung auf Arachidonsäure war in keinsten Weise beeinträchtigt (siehe Abbildung 20 und Tabelle 17).

	Kontrolle	Lebertranddiät	
Plättchen- zahl ($10^3/\text{mm}^3$)	217+- 27	193+- 28	*
Blutungs- zeit (sec.)	104+- 34	145+- 52	**
Plasma TXB ₂ (pg/ml)			
i.Liegen	559+-158	195+- 87	*
i.Stehen	323+-210	159+- 40	*
u.Noradrenalin	368+- 96	264+-162	*
u.Angiotensin II	480+-159	391+-160	n.s.
PRP TXB ₂ (ng/ml) ²			
n. Coll. 0.1µg/ml	10.8+- 3.5	6.3+- 1.9	*
n. Coll. 0.3µg/ml	40.2+-13.3	15.5+- 2.4	*
n. Coll. 4.0µg/ml	281 +-50	216 +-35	**
n. C20:4 1.8mM	707 +-236	708 +-140	n.s.
Thrombozyten- aggregation (% Transmission)			
n. Coll. 0.1µg/ml	31+-22	11+- 7	*
n. Coll. 0.3µg/ml	70+- 5	53+-15	*
n. Coll. 4.0µg/ml	76+- 4	75+- 4	n.s.
n. ADP 0.5µmol/l	25+- 4	22+- 4	*
n. ADP 1.0µmol/l	55+-15	41+- 7	*
n. ADP 1.5µmol/l	62+-13	54+-10	*
n. ADP 2.0µmol/l	69+- 8	68+-11	n.s.
n. ADP 2.5µmol/l	74+- 6	70+-11	n.s.
n. C20:4 1.8mM	77+- 4	76+- 6	n.s.

Tabelle 17: Thrombozytenfunktionen unter Lebertran

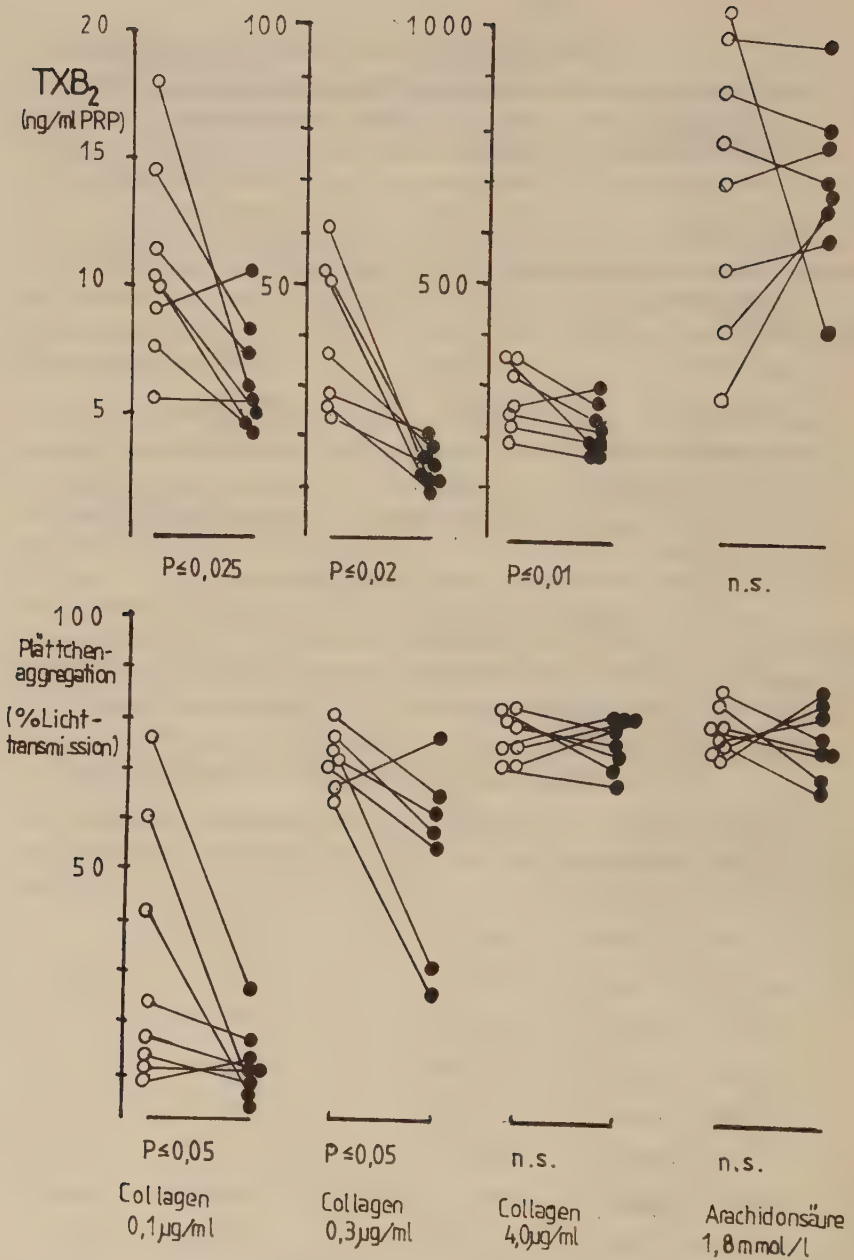


Abbildung 20: Verminderte Thromboxanbildung und Thrombozytenaggregation auf Collagen unter Lebertran.

5. Diskussion

5.1. Einfluß von Indomethacin auf Blutdruck, Herzfrequenz und vasoaktive Hormone

Indomethacin ist ein wirksamer Hemmer des Cyclooxygenase-Komplexes und vermindert völlig unspezifisch die Synthese aller Prostaglandine (45). Unter diesen Bedingungen kam es in der vorliegenden Studie zu einer Verschiebung von sowohl systolischen und diastolischen Blutdrücken auf höhere Werte. Die Druckresponse auf die beiden Pressorhormone Noradrenalin und Angiotensin wurde dabei nur unwesentlich verändert.

Diese Ergebnisse sind im Einklang mit zahlreichen Versuchen in verschiedenen Tierspezies und auch am Menschen, die auf eine blutdrucksenkende Gesamtwirkung des Prostaglandinsystems hindeuten. Bereits 1973 zeigten Larsson *et al.* (95) am Kaninchen, daß unter Indomethacin der arterielle Blutdruck anstieg und unter Infusion von Arachidonsäure der gegenteilige Effekt auftrat. Weitere Untersuchungen an der gleichen Spezies bestätigten diesen Befund (24). Aus Experimenten an Ratte (44), Katze (21) und Hund (35) ergaben sich Hinweise, daß unter Indomethacin neben dem Blutdruckanstieg auch die Pressorresponse auf verschiedene vasoaktive Hormone, insbesondere Noradrenalin verstärkt sein könnte.

Auch bei Patienten mit Bartter Syndrom, einer Erkrankung die mit einer gesteigerten Prostaglandinsynthese in Zusammenhang gebracht wird, fanden sich normale Druckwerte bei erhöhten Catcholaminspiegeln im Plasma und abgeschwächter Druckantwort auf exogen appliziertes Noradrenalin (141). Diese Befunde bildeten sich unter einer Therapie mit Indomethacin zur Norm zurück. Intravenöse Infusion von Indomethacin beim Menschen erhöhte akut systolischen und diastolischen Druck (160). Dabei wurde eine Zunahme des peripheren Gefäßwiderstandes gemessen (162), wobei neben der Wirkung auf den Coronarkreislauf (48) die Durchblutung in den Mesenterial- und besonders den Nierengefäßen nicht aber in der Extremitätenmuskulatur abnahm (113). Auch wurde beschrieben, daß die Blutdruckantwort auf Angiotensin II Infusionen beim Menschen nach 150 mg Indomethacin oral verstärkt sein soll (111).

Die vorliegenden Ergebnisse, die eine Wirkung von Indomethacin auf systolischen und diastolischen Blutdruck entsprechend einer Zunahme des peripheren Gefäßwiderstandes aufzeigen, entsprechen den zahlreichen Vorbefunden voll und ganz. Eine ausgeprägte Wirkung auf die Pressorresponse bei Infusion von Noradrenalin oder Angiotensin II läßt sich aus diesen Daten nicht ableiten.

Der beobachtete höhere Blutdruck nach Indomethacin wurde in allen Phasen des Versuchsprotokolls teilweise durch eine Abnahme der Pulsfrequenz kompensiert. Zum einen mögen cardiovasculäre Reflexe unter Beteiligung der Barorezeptoren in Aorta und Karotissinus dafür verantwortlich sein. Andererseits besitzen PGE_2 , PGF_{2a} und PGI_2 positiv chronotrope Eigenwirkungen (41), und eine verminderte Synthese dieser Prostaglandine nach Indomethacingabe würde eine Bradykardie ebenfalls begünstigen. Die Aktivierung der verschiedenen Kreislaufreflexe ist deshalb bedeutsam, weil ihre Wirkungen einheitlich Bradykardie und Vasodilation sind und somit die Blutdrucksteigerungen unter Indomethacin gegen den Hintergrund einer nerval-reflektorischen Gefäßerschaffung erzielt wurden (92).

Unter ähnlichen Dosen von Indomethacin gingen die Ausscheidung von Aldosteron, Kallikrein und Prostaglandinen in den Urin auf 20 - 30% normaler Kontrollpersonen zurück (165). Die überwiegende Wirkung dieser Hormone besteht in einer Gefäßerschaffung, und ihr Wegfall nach Blockade des Prostaglandinsystems mag vielleicht ähnlich wie bei manchen Patienten mit Hypertonus, bei denen verminderte Ausscheidung von Kallikrein (102) und PGE_2 (154) beschrieben wurden, mit zu der Blutdrucksteigerung unter Indomethacin beitragen.

Andererseits wurde auch vermutet, daß nach Wegfall der Prostaglandin-vermittelten Feed-back-Hemmung unter Indomethacin ein verstärkter Noradrenalin-release aus sympathischen Neuronen zu gesteigerten Blutdruckwerten führe (47,160). Eine nach Indomethacinapplikation vermehrte renale Ausscheidung von Catecholaminen (88) muß wohl durch den Stress der Indomethacin-injektion erklärt werden, zumal Untersuchungen am Menschen keine Zunahme der Plasmacatecholaminspiegel nachweisen konnten (126). Sowohl bei Ratten mit Corticosteron-induzierter Hypertonie (121) als auch bei normotonen menschlichen Probanden (118) fand

sich eine inverse Relation zwischen Noradrenalinspiegeln im Plasma und der Gefäßempfindlichkeit für pressorische Reize. Die leicht erniedrigten Plasmanoradrenalinwerte im Liegen und im Stehen der vorliegenden Studie passen sehr gut in dieses Konzept. Eine ähnliche Abnahme der Noradrenalinwerte im Liegen, Stehen und unter leichter Belastung nach Indomethacingabe wurde von Güllner et al. (63) auf eine kompensatorisch erniedrigte Aktivität des sympathischen Nervensystems zurückgeführt, bei deren Vermittlung möglicherweise die Barorezeptorenreflexe beteiligt sind.

Völlig unerwartet sind in diesem Zusammenhang die etwa auf das Doppelte erhöhten Noradrenalinwerte während der Noradrenalininfusion unter Indomethacinwirkung, die sicher mit zu der Blutdrucksteigerung in dieser Phase des Versuchsprotokolls beigetragen haben und auch die nur in dieser Phase signifikante Zunahme der Pressorresponse erklären könnten. Ähnlich wie bei einigen Patienten mit essentieller Hypertonie (37) muß eine gestörte Entfernung von Noradrenalin aus dem Plasma unter Indomethacin angenommen werden. Zum einen ist unter Indomethacin infolge des erhöhten Mesenterialgefäßwiderstandes die Durchblutung in diesem Gebiet und damit auch die Leberdurchblutung sicher erniedrigt (136). Die hepatische Klärung des Plasmas von Noradrenalin ist somit sicher beeinträchtigt. Wichtiger ist vielleicht aber noch, daß durch Indomethacin die Noradrenalinaufnahme ins präsynaptische Neuron gehemmt (22) oder die Prostaglandin-abhängige Aktivität Catecholamin-abbauender Enzyme (151) vermindert wird. Kinetische Untersuchungen weisen den neuronalen Mechanismen eine stärkere Wirkung auf die Noradrenalinplasmaspiegel zu als den extraneuronalen (36).

Es kann nicht ausgeschlossen werden, daß Indomethacin auch noch über andere Mechanismen als eine Hemmung der Prostaglandinsynthese auf die Gefäße einwirkt. Veränderungen der Betarezeptorendichte nach Indomethacin sind inzwischen beschrieben worden (42, 62), und eine Abnahme der Betarezeptoren wurde ein Überwiegen der alphaadrenergen Wirkungen und damit eine stärkere Vaskonstriktion bedingen. Darüber hinaus sind Wechselwirkungen von Indomethacin mit wichtigen Enzymsystemen wie der Phosphodiesterase,

der DOPA-decarboxylase oder Histidindecaboxylase sowie membran-stabilisierende Effekte bekannt (45).

Die erniedrigte Plasmareninaktivität unter Indomethacin ist wohl sicher als Folge der Hemmung der Prostaglandinsynthese zu verstehen, da bisher sich immer renale Prostaglandine und die Plasmareninaktivität parallel zueinander geändert haben (siehe auch Abschnitt 1.3.2.). Noradrenalin stimuliert wahrscheinlich über seine betaadrenerge Wirkung die Reninsekretion und Angiotensin wiederum senkt diese wirkungsvoll ab. Unklar ist aber, wieso der Renin-supprimierende Effekt von Angiotensin II auch noch nach 60 Minuten anhält, so daß mit Noradrenalin kein Reninanstieg induziert werden konnte. Möglicherweise hält, abgesehen von einer etwas längeren Plasmahalbwertszeit von Hypertensin^R (1-Asparaginy1-5-Valyl-Angiotensin-II-amid) als endogenes Angiotensin II (80), der durch Angiotensin II induzierte Effekt am iuxtaglomerulären Apparat noch etwas länger an, so daß die Reninsekretion nicht stimuliert werden kann.

5.2. Veränderungen unter der Lebertransgabe

5.2.1. Fettsäuren und Lipide im Plasma und in Biomembranen

Eicosapentaensäure (C20:5, n-3) und Docosahexaensäure (C22:6, n-3) sind die Hauptvertreter der mehrfach ungesättigten Fettsäuren in Fischlipiden (39) und werden nach der Aufnahme mit der Nahrung auch in Säugetierlipide eingebaut, wobei sie mit den endogenen mehrfach ungesättigten Fettsäuren der n-6 Klasse um die 2-er Position der Phospholipide spezifisch konkurrieren (14). Ähnlich vielen anderen Diätversuchen mit Fischölen an Tier (61) und Mensch (57,130,138,148) sprechen auch die vorliegenden Ergebnisse für einen Austausch von n-6 mehrfach ungesättigten Fettsäuren durch solche der n-3 Klasse. Dieser Effekt konnte auch bei weiterhin unveränderter Aufnahme von n-6 mehrfach ungesättigten Fettsäuren mit der Nahrung erreicht werden. Neben einer vermehrten Resistenz von Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure gegen lipolytische Enzyme (13) mag auch eine durch diese Fettsäuren verminderte Umwandlung von Linolsäure in Arachidonsäure (1) die Anreicherung der n-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren begünstigt haben.

N-3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren scheinen sich also wesentlich über ihre erschwerte Weiterverstoffwechslung im Plasma und in den Membranen anzureichern. Von daher könnte der mit dem Lebensalter der Probanden zunehmende Einbau der n-3 Fettsäuren in Lipide auf einem Nachlassen der Aktivitäten am Abbau beteiligter Enzyme beruhen - ähnlich wie auch an der Prostaglandinsynthese beteiligte Enzyme im Alter an Aktivität verlieren (89) - , so daß n-3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren relativ noch stärker angereichert würden.

Gesättigte und einfach ungesättigte Fettsäuren, die hauptsächlich in der 1-er Position der Phospholipide verestert sind, waren erwartungsgemäß nicht in ihren mengenmäßigen Anteilen verändert.

Das Fettsäuremuster der Probanden unterschied sich von dem bei Eskimos beobachteten durch das Überwiegen von Docosahexaensäure über Eicosapentaensäure. Möglicherweise können Eskimos genetisch bedingt C22:6 verstärkt zu C20:5 umwandeln, wie dies auch in Rattenlebern möglich ist (135). Im Tierversuch (61) allerdings zeigte sich, daß nach 9 Monaten Diät der Überhang an C22:6 abzunehmen begann, so daß derartige Stoffwechselwege auch erst nach längeren Zeiträumen induziert werden könnten. Dieses Phänomen ist deshalb so bedeutsam, weil das Ausmaß möglicher cardiotoxischer Wirkungen im Tierversuch stark mit dem C22:6, n-3-Gehalt der Zellmembranen korrelierte (7).

Die meisten der Erythrozyten überlebten die Versuchsphase dieser Studie. Da auch in diesen Zellen Veränderungen der Membranlipide induziert werden konnten, scheint die Fettsäurezusammensetzung der Membranlipide nicht mit Abschluß der Zellproliferation vollständig bestimmt zu sein sondern setzt sich anscheinend mit den Fettsäuren im jeweiligen Milieu ins Gleichgewicht. Unklar ist aber, ob die Konstanz des Arachidonsäureanteils in Erythrozyten im Vergleich zu den Blutplättchen auf die unterschiedlichen Mauserungsraten beider Zelllinien zurückzuführen ist oder ob andere Kontrollmechanismen dafür existieren.

Im Gegensatz zu den ausgeprägten Veränderungen im Fettsäuremuster waren außer einem Trend zur Abnahme bei den Plasmatriglyceriden, der allerdings statistisch nicht signifikant war, keine Unterschiede in den einzelnen Lipidklassen erkennbar. Dabei sind aus früheren Arbeiten lipidsenkende Wirkungen von Lebertrandiäten beschrieben.

Kingsbury et al. (90) fanden eine Abnahme der Cholesterinspiegel um 30-60% nach Lebertrandiät. Lossonczy et al. beschrieben ein Absinken von Cholesterin um 7.5% und der Triglyceride um 35% unter Makrelendiät, wobei der VLDL-Anteil ebenfalls absank und die HDL-Fraktion anstieg (99). V. Gent und Mitarbeiter erzielten mit einer Diät, die pro Tag etwa 8 g n-3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren zuführte, lediglich einen Effekt auf Triglyceride und VLDL-Fraktion, die beide deutlich abnahmen (53).

Neuere Arbeiten zeigen, daß die Wirkung von n-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren auf die Blutlipide von der verabreichten Tagesmenge abhängig ist. Erst die Zufuhr von mehr als 8 g n-3 mehrfach ungesättigter Fettsäuren pro Tag senkt Triglyceride und VLDL-Fraktion signifikant ab; ein Einfluß auf die Cholesterinspiegel wurde aber dabei nicht gefunden (15).

Die Probanden der vorliegenden Studie nahmen während der Diät etwa 12 g mehrfach ungesättigte Fettsäuren pro Tag mit der Nahrung zu sich, davon etwa 6-7 g n-3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren. Die verabreichte Dosis an n-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren mag also gerade noch zu gering gewesen zu sein, um einen eindeutigen Effekt auf die Plasmalipide nachweisen zu können. Ferner ist zu bedenken, daß in einigen der Studien mit Veränderungen in den Plasmalipiden zusätzlich zur Gabe von n-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren die Aufnahme der n-6 mehrfach ungesättigten Fettsäuren beschränkt wurde. Diese Maßnahme mag Cholesterin- und Triglyceridspiegel zusätzlich abgesenkt haben. In manchen dieser Studien mag auch die Zufuhr gesättigter Fettsäuren mit der Diät vermindert gewesen sein. Cholesterinspiegel reagieren aber doppelt so sensitiv auf eine Abnahme gesättigter Fettsäuren wie auf eine Zunahme mehrfach ungesättigter Fettsäuren (85), so daß insbesondere die Änderungen in den Cholesterinspiegeln, die in früheren Arbeiten beschrieben sind, auf andere diätätische Manipulationen als der Gabe von n-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren beruhen dürften.

5.2.2. Wirkungen auf Thrombozyten, Gefäße und vasoaktive Hormone

5.2.2.1. Vorstellungen zur Wirkungsweise der n-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren

Durch entsprechende Zufuhr mit der Nahrung reichert sich Eicosapentaensäure an Stelle von Arachidonsäure in den Zellmembranen an und wird aus den Membranphospholipiden unter den gleichen Bedingungen freigesetzt wie Arachidonsäure (163, 110). Eicosapentaensäure bindet sich an den Cyclooxygenasekomplex, wird aber in Abhängigkeit vom jeweiligen Redoxpotential höchstens mit der halben Geschwindigkeit wie Arachidonsäure zu den entsprechenden Endoperoxiden der 3-er Serie umgesetzt (26). Durch die Bindung von Eicosapentaensäure an den Cyclooxygenase-Enzymkomplex wird aber gleichzeitig die Umwandlung von Arachidonsäure teilweise reversibel aber auch irreversibel beeinträchtigt (26), und offenbar genügen geringe Mengen an Eicosapentaensäure, um größere Mengen an Arachidonsäure zu beeinflussen. Aus den 3-er Endoperoxiden entsteht durch spontanen Zerfall etwa 4-mal so rasch wie aus den entsprechenden Endoperoxiden der 2-er Serie PGD_3 (163), das wohl über erhöhte Cyclo-AMP-Spiegel die Thrombozytenaggregation hemmt (60) und im Tierversuch erschlaffend auf die Gefäßmuskulatur wirkt (159) sowie die Transmitterübertragung des sympathischen Nervensystems herabsetzt (73). PGD_3 bedingte Erhöhungen des Cyclo-AMPs hemmen ihrerseits die Aktivität der Phospholipase A_2 und begrenzen somit die Freisetzung der Präkursorfettsäuren (110). PGE_2 selbst hat keinen Einfluß auf die Plättchenaggregation, schwächt aber die Wirkung von PGD_2 ab. Das Produkt PGE_3 der 3-er Serie ist aber auch in dieser Hinsicht ohne Wirkung (60), so daß der PGD_3 -Effekt viel stärker zum Tragen kommen kann. Auch die Bildung von TXA_3 und PGI_3 aus den Endoperoxiden ist beschrieben worden (110). Während aber PGI_2 und PGI_3 in ihren Wirkungen vergleichbar sind (110), ist TXA_3 bei etwa ebenso wirksamer Vasokonstriktion ein schwächerer Plättchenaggregator als TXA_2 (110, 123). Darüber hinaus werden auch direkte Interaktionen der Eicosapentaensäure selbst mit Prostaglandin-abhängigen und -unabhängigen Rezeptoren vermutet (32). Auch ändert sich mit dem Einbau mehrfach ungesättigter Fettsäuren in Zellmembranen deren Fluidität (142), und derartige Änderungen werden für Beeinflussungen der Hormon-Rezeptor-Effektor-Kopplung diskutiert (78).

Insgesamt scheinen als vier verschiedene Mechanismen an der Wirkung der n-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren wie z.B. der Eicosapentaensäure beteiligt zu sein:

- 1) Veränderung des Prostaglandin-Präkursor-Fettsäure-Pools mit Verarmung an Arachidonsäure
- 2) Hemmung der Cyclooxygenase und damit der gesamten Prostaglandinsynthese durch n-3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren
- 3) Synthese von Prostaglandinen mit veränderter Wirkung aus n-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren
- 4) Beeinflussung der Membranrezeptoren oder nachgeordneter Mechanismen durch membranständige n-3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren.

Unklar ist jedoch, in welchem Ausmaß diese Mechanismen beim Menschen wirksam sind. Frosch- (74) und Fischgewebe (100) können aus den n-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure biologisch aktive Prostaglandine bilden. Inkubationen menschlicher Thrombozyten mit Eicosapentaensäure sind vermindert aggregierbar (86), und einige Autoren fanden Hinweise, daß unter ähnlichen Bedingungen aus Thrombozyten oder Gefäßzellen PGD_3 (60), PGI_3 (33, 86) und TXA_3 (65) entstehen, und glauben, daß ein verändertes Wirkungsspektrum dieser Prostaglandine der 3-er Serie für die Wirkung der Eicosapentaensäure verantwortlich sei. Andere Autoren (81) konnten in Versuchen an Ratten keine nennenswerte Bildung von Prostaglandinen der 3-er Serie beobachten sondern fanden eine verminderte Synthese der herkömmlichen Prostaglandine PGI_2 und TXA_2 . Die Wirkungsweise der n-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren bei Säugetieren muß zur Zeit als noch ungeklärt gelten. Doch weisen vielleicht die Korrelationen in der vorliegenden Arbeit zwischen der Zunahme von Eicosapentaensäure oder der Abnahme von Arachidonsäure in verschiedenen Phospholipidfraktionen und einigen physiologischen Veränderungen unter der Gabe von Lebertran auf eine ursächliche Beteiligung dieser beiden Fettsäuren.

5.2.2.2. Änderungen in den Thrombozyten-Gefäßwand-Interaktionen

Parallel zu den Veränderungen in den Thrombozytenphospholipiden war die Blutungszeit unter Lebertran verlängert und entsprach damit epidemiologischen Befunden an Eskimos (34) sowie Beobachtungen nach Fisch- (130, 138, 148) oder Lebertrandiäten (57). Es ist unwahrscheinlich, daß Veränderungen im Cholesteringehalt (140) der Blutplättchen dafür verantwortlich sind, noch kann die etwas geringere Thrombozytenzahl unter Lebertrandiät als Erklärung angeführt werden, da signifikante Änderungen der Blutungszeit erst bei Unterschieden von mehr als 100000 Thromozyten/mm³ zu erwarten sind (69). Ob diese verminderte Thrombozytenzahl auf einer veränderten Megakaryopoese im Knochenmark, einer vermehrten Sequestration in der Milz oder einen gesteigerten Verbrauch in der Gefäßperipherie zurückzuführen ist, bleibt unklar. Goodnight et al. beobachteten unter Lebertrandiät vermehrt Riesenthrombozyten (57) und hielten einen gesteigerten Verbrauch oder toxische Wirkungen auf das Knochenmark für möglich.

Im Liegen, Stehen und unter Noradrenalininfusion fanden sich nach Lebertrangebe niedrigere TXB₂-Spiegel, die auf eine verminderte Synthese von TXB₂ hindeuten. Auch nach Stimulation mit Kollagen wurden in plättchenreichem Plasma niedrigere TXB₂-Konzentrationen gemessen, während die Thrombozytenaggregation nur für sehr geringe Konzentrationen an Kollagen (bis 3 µg/ml) oder ADP (bis 1.5 µmol/l) signifikant vermindert war. In höheren Konzentrationen ergab sich eine praktisch unverändert Aggregation bei nach wie vor niedrigerer Thromboxansynthese, so daß wohl zunehmend Thromboxan-unabhängige Mechanismen der Aggregation bei höheren Dosen aggregatorischer Stimuli die verminderte Thromboxansynthese überspielen. Sowohl Thromboxanbildung als auch Plättchenaggregation erschienen unverändert bei Stimulation durch exogene Arachidonsäure. Dies zeigt, daß der Apparat der Thromboxansynthese sowie die Thromboxan-abhängige Plättchenaggregation nicht beeinträchtigt waren. Diese Befunde sprechen am ehesten für eine verminderte Versorgung mit endogenem Substrat oder eine behinderte Umwandlung desselben, wenn die Aggregation mit geringen Dosen Kollagen oder ADP stimuliert wird. In vivo mag eine verkürzte Halbwertszeit von TXA₂ unter der Wirkung mehrfach ungesättigter Fettsäuren (94) zusätzlich noch zur antiaggregatorischen Wirkung der Eicosapentaensäure beitragen.

5.2.2.3. Wirkung der Lebertrangabe auf Blutdruck und vaso-aktive Hormone

Die Lebertrangabe wirkte in der vorliegenden Studie lediglich auf den systolischen Blutdruck im Stehen und während der Noradrenalininfusion, die übrigen systolischen sowie die diastolischen Blutdrücke waren nicht beeinflusst. Diese Befunde stehen in starkem Gegensatz sowohl zu den Ergebnissen von Sanders et al. (130), der eine ausgeprägte systolische und diastolische Blutdrucksenkung nach Lebertrangabe beobachtet hatte, als auch zu der Studie von Scherhag et al. (134), der bei Ratten eine ausgeprägte systolische und diastolische Blutdrucksteigerung nach Fütterung mit eicosapentaensäurereicher Nahrung angibt. Aber die Studie von Sanders war nur ungenügend kontrolliert, und es ist wohl bekannt, daß bei wiederholter Blutdruckmessung niedrigere Werte registriert werden, da sich die Probanden an die Meßsituation gewöhnen. Dieser Effekt mag übermäßig erniedrigte Blutdruckwerte vorgetäuscht haben. Die Studie an Ratten ist aus mehreren Gründen nur schlecht mit den vorliegenden Ergebnissen vergleichbar. Die Ratten erhielten etwa doppelt soviel n-3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren mit dem Futter zugeführt wie die menschlichen Probanden. Das Auftreten auch aus anderen Tierversuchen bekannter toxischer Nebenwirkungen der n-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren (7,127) wird somit wahrscheinlicher, und es kann nicht ausgeschlossen werden, daß der Blutdruck bei diesen Tieren als Ausdruck des Stresses bei einer chronischen Intoxikation mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren angestiegen ist. Zum anderen unterscheiden sich Cyclooxygenase von Ratte und Mensch in ihrer Spezifität für Arachidonsäure, so daß Eicosapentaensäure von menschlichen Gefäßen etwa 40-mal stärker umgesetzt wird als in Ratten. (33). Von daher erscheinen auch unterschiedliche Wirkungen der n-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren auf die Hämodynamik bei beiden Spezies verständlich.

Der systolische Blutdruck war im Stehen und während der exogenen Noradrenalininfusion erniedrigt, und beide Zustände zeichnen sich durch gegenüber Ruhebedingungen erhöhte Noradrenalin Spiegel aus (124). Aber niedrigere Plasmanoradrenalin Spiegel können nicht zur Erklärung dieser geringeren Blutdrücke herangezogen werden. Im Stehen waren die Noradrenalin Konzentrationen unter Lebertran nicht signifikant von den Kontrollwerten verschieden, und unter der Noradrenalininfusion wurden sogar doppelt so hohe Plasmaspiegel

während der Lebertrandiät gemessen, so daß eigentlich eher höhere Drucke zu erwarten gewesen wären. Wahrscheinlich wird unter der Wirkung von n-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren die Entfernung von Noradrenalin aus dem Plasma ebenfalls beeinträchtigt, wobei alle für Indomethacin bereits diskutierten Angriffspunkte auch in Frage kommen können (siehe 5.1.).

Da eine Zunahme der Aktivität depressorischer Hormonsysteme oder eine Abnahme der Aktivität anderer pressorischer Systeme auf Grund der Bestimmungen für Kallikrein, renale Prostaglandine, Aldosteron und Plasmareninaktivität eher unwahrscheinlich ist, muß eine veränderte Empfindlichkeit der Gefäßzellen auf pressorische Reize während der Lebertrandiät angenommen werden, um die geringere Blutdruckantwort bei erhöhten Plasmanoradrenalinspiegeln erklären zu können. Diese Empfänglichkeit der Zelle könnte aber sehr wohl durch eine Synthese des sympathische Nervensystem andersartig modulierender Prostaglandine der 3-er Serie oder direkte Wirkung der n-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren an oder nahe bei den Zellmembranrezeptoren zustande kommen.

Auffällig ist allerdings, daß alle hämodynamischen Veränderungen nur systolische Blutdrücke betrafen. Während der diastolische Druck als Maß für die arteriellen Abflußverhältnisse, also den peripheren Gefäßwiderstand, angesehen wird, wird der systolische Blutdruck neben der Dehnbarkeit der Gefäße von zirkulierendem Volumen und der Herzkraft mitbestimmt. In Anbetracht der gesteigerten Natriumausscheidung während der Lebertrandiät könnte ein vermindertes zirkulierendes Volumen vermutet werden, doch sprechen unveränderte Konzentrationen von Natrium und Kalium im Plasma sowie gleichbleibende Werte für Zellzahlen, Hämatokrit und Hämoglobingehalt gegen diese Annahme. Unter den unerwünschten kardialen Wirkungen der n-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren sind - allerdings bei extrem hoher Zufuhr - kardiotoxische Wirkungen beschrieben worden (7, 17), die möglicherweise zu einer verminderten Kontraktionsleistung des Myokards mit vermindertem systolischen Blutdruck nach Gabe von Lebertran geführt haben. Bei der relativ geringen Dosierung von n-3 Fettsäuren in dieser Studie erscheint dieser Effekt aber fraglich.

Ob die geringen Abnahmen in der Plasmareninaktivität sowie der Ausscheidung von Kallikrein, Aldosteron und Prostaglandinen im Urin auf eine Abnahme der Aktivität des Prostaglandinsystems deuten, die lediglich wegen der geringen Fallzahl untersuchter

Probanden nicht statistisch signifikant waren, oder im Rahmen statistischer Schwankungen um einen unveränderten Mittelwert zu verstehen sind, ist ungewiß. Andere Arbeiten haben bisher allerdings weder für die Plasmapareninaktivität (54) noch für die Ausscheidung von PGE_2 oder PGF_{2a} im Urin (16) eine Änderung unter n-3 mehrfach ungesättigter Fettsäuren reicher Ernährung erbracht.

5.3. Elektrolyte und Ionenflüsse unter Lebertransgabe

Es besteht allgemein Einhelligkeit darüber, daß den Elektrolyten, insbesondere dem Natrium, bei der Genese pathologischer Blutdruckwerte eine wesentliche Rolle zufällt. Der therapeutische Effekt von Kochsalzbeschränkungen bei der essentiellen Hypertonie ist schon lange bekannt. Neuerdings wird aber auch vermutet, daß neben der exogenen Natriumbelastung noch genetisch verankerte Störungen im Elektrolytstoffwechsel bei der Genese dieser Erkrankungen bedeutsam sind. So fanden sich in genetisch hypertensiven Rattenstämmen gesteigerte Transportraten für den unidirektionalen Natriumefflux (119), für Natrium- und Kaliumnettoflüsse unter Ouabain (50) sowie unidirektionale Flüsse für Natrium und Lithium (49) bei vermindertem Natriumnettoauswärtstransport (103). Auch bei manchen Patienten mit essentieller Hypertonie und deren normotensiven Nachkommen (166) werden Störungen im Natrium/Kalium-Cotransport (51) oder Natrium/Lithium-Austausch (19) beschrieben und mit der Genese des Hypertonus in Verbindung gebracht. Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden Arbeit neben herkömmlichen Elektrolytbestimmungen in Plasma und Urin auch Ionenflüsse an Erythrozyten untersucht, um einen möglichen Angriffspunkt der n-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren an diesen Transportsystemen aufzudecken.

Die Transportraten beider untersuchter Transportwege waren unter Lebertransdiät nicht von den Kontrollwerten verschieden, ebenso wie die Arachidonsäurekonzentration in den Erythrozytenmembranen. Es ist bekannt, daß mehrfach ungesättigte Fettsäuren die Fluidität von Zellmembranen steigern und dabei auch die Ionenflüsse über diese Membranen stimuliert werden (132). In Versuchen an der Froschaugen-Hornhaut zeigte dabei Arachidonsäure die stärkste Steigerung der Transportraten, wobei dieser Effekt nicht von der Prostaglandinsynthese abhängig zu sein schien (132). Da der relative

Anteil von Arachidonsäure in den Membranphospholipiden unter Lebertran unverändert blieb, erscheint es durchaus verständlich, daß keine Änderung in den Transportraten beobachtet werden konnte. Unklar ist allerdings, ob genetisch kontrollierte Mechanismen die Arachidonsäurekonzentration und damit die Flußraten verschiedener Transportsysteme gegenüber Schwankungen in der Nahrungsaufnahme konstant halten oder ob der Membranstoffwechsel der Erythrozyten - möglicherweise bedingt durch die längere Überlebenszeit der Erythrozyten - träger verläuft, so daß 25 Tage Diät noch zu kurz waren, um einen signifikanten Wandel zu bewirken. Erstaunlich ist in diesem Zusammenhang die negative und unter der Diät sogar stabile Korrelation zwischen dem relativen Arachidonsäureanteil in Erythrozytenmembranen und der Aktivität beider Transportsysteme, da man nach dem zuvor Gesagten eher eine positive Korrelation erwarten würde. Die Möglichkeit, daß es sich bei den gefundenen Korrelationen um "Scheinkorrelationen" im Rahmen statistischer Schwankungen bei einer kleinen Probandengruppe handelt, ist bei den Beziehungen zwischen den Transportraten und der Plasmacholesterin- oder der Plasmatriglyceridkonzentration noch wahrscheinlicher, da sehr gut dokumentiert ist, daß proportional zum Cholesteringehalt die Membranfluidität und Aktivitäten der Ionenflüsse abnehmen (84).

Die unerwartete Zunahme der Natriumausscheidung im 24-Stundenurin könnte auf einer unbeabsichtigten Natriummehraufnahme unter der Diät, einem vermehrten Natriumverlust über die Niere oder beiden Mechanismen zugleich beruhen. Prostaglandine scheinen an der Regulation intrazellulärer Ionenkonzentrationen (70) sowie des tubulären Natriumtransportes (83) beteiligt zu sein, und Prostaglandine der 3-er Serie stimulieren an der Froschblase, einem Tiermodell für das Säugetiernephron, den Wasserfluß (74). Von daher ist wohl eine veränderte Verteilung von Natrium auf die verschiedenen Flüssigkeitskompartimente einschließlich Urin unter dem Einfluß der n-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren am wahrscheinlichsten und könnte neben der engen Beziehung zwischen intrazellulärem Natrium und der Natriumausscheidung im Urin auch das leichte Ansteigen des Harnvolumens erklären. Veränderungen des zirkulierenden Volumens wurden, soweit über Natrium- oder Kaliumkonzentrationen beurteilbar, dabei jedoch nicht induziert.

Die Konstanz der Calciumspiegel unter Lebertrandiät schließt wesentliche Effekte einer erhöhten Vitamin D Zufuhr praktisch aus.

6. Indomethacin und Lebertrandiät im Vergleich

Indomethacin und n-3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren hemmen beide die Klärung von Noradrenalin aus dem Plasma und können erhöhte Spiegel bei massivem Übertritt von Noradrenalin ins Plasma verursachen. Sie haben wohl auch zumindest teilweise einen gemeinsamen Wirkungsmechanismus, indem sie die Funktion des für die Prostaglandinsynthese wichtigen Enzyms Cyclooxygenase reversibel oder irreversibel beeinträchtigen. Ein Teil der Veränderungen wie z. B. der Trend zu geringeren Werten für Renin und die anderen Prostaglandin-abhängigen Hormone unter beiden Manipulationen könnte auf dieser gemeinsamen Wirkung beruhen.

Unter der sehr wirkungsvollen Hemmung der Cyclooxygenase mit Indomethacin steigen die Blutdruckwerte an und signalisieren einen vasodilatatorischen Nettoeffekt des Prostaglandinsystems. Eine derartige unerwünschte Wirkung auf das Blutdruckverhalten kann aber unter der Gabe von n-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren nicht beobachtet werden. Im Gegenteil, es können bei sympatho-adrenerger Stimulation sogar leicht reduzierte Blutdruckanstiege induziert werden. Bei einer ausgeprägten Wirkung auf thrombo-vasculäre Mechanismen der Gerinnung scheinen n-3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren günstig auf die Gefäße einzuwirken.

Die bisherige Prophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen mit Hemmern der Prostaglandinsynthese, wie auch z.B. Indomethacin, wird durch die ungünstigen Wirkungen auf den Blutdruck sowie durch die Natrium- und Wasserretention dieser Präparate beeinträchtigt. Ein Supplement mit Lebertran setzt möglicherweise die Aggregierbarkeit von Blutplättchen ähnlich wirksam herab wie Prostaglandinsynthesehemmer, ohne nachteilige Wirkungen auf Blutdruck oder Elektrolytbilanz zu entfalten. Zur Zeit nehmen sich die Veränderungen des Blutdrucks und kardiovaskulär-renaler Parameter allerdings noch bescheiden aus. Vielleicht gelingt es aber nach besserer Kenntnis der Wirkungsweise von n-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren, das wirksame Prinzip aus dem Lebertran anzureichern, um zu stärkeren therapeutischen Wirkungen zu kommen.

7. Zusammenfassung

Prostaglandine modulieren den Tonus peripherer Gefäße. Sowohl Indomethacin als auch Diäten mit unterschiedlichem Gehalt an Prostaglandin-Präkursor-Fettsäuren interferieren mit der Prostaglandinsynthese. Der Einfluß von 300 mg Indomethacin sowie einer 25-tägigen Zufuhr von 40 ml Lebertran, reich an n-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren, zu sonst unveränderter Ernährung auf Blutdruck, Blutdruck-Response bei Noradrenalin- und Angiotensin II Infusion, vasoaktive Hormone, Elektrolyte, Lipide und Thrombozytenaggregation wurden untersucht.

Unter Indomethacin stiegen systolischer und diastolischer Blutdruck an, begleitet von einem Pulsfrequenzabfall. Plasmareninaktivität, Plasmanoradrenalin Spiegel im Liegen und Stehen waren dabei erniedrigt. Die scheinbare Klärung des Plasmas von Noradrenalin war beeinträchtigt, wie aus den unter Indomethacin doppelt so hohen Noradrenalin Spiegeln während exogener Infusion geschlossen werden muß.

Die 25-tägige Zufuhr von Lebertran führt auch bei weiterbestehender Aufnahme von n-6 Fettsäuren mit der Nahrung zu einem Austausch der n-6 gegen n-3 Fettsäuren im Plasma und in Biomembranen, während sich bei den übrigen Lipiden keine signifikanten Änderungen ergeben. Unter diesem Einfluß sind die Blutungszeit verlängert, Thromboxanbildung und Plättchenaggregation nach geringen Dosen aggregatorischer Stimuli erniedrigt. Systolische Blutdrücke im Stehen sowie während Noradrenalininfusion waren signifikant niedriger ($P \leq 0.05$ bzw. $P \leq 0.01$). Dieser vasodepressorische Effekt wurde erzielt, obwohl die Plasmaklärung von Noradrenalin offensichtlich gehemmt war, da die exogene Infusion von Noradrenalin etwa doppelt so hohe Plasmaspiegel erzielte wie unter Kontrollbedingungen. Plasmareninaktivität, Aldosteronausscheidung, renales Kallikrein und Prostaglandine der Niere tendierten zu einer geringen Abnahme, die allerdings nicht statistisch signifikant war. Außer einer Zunahme der renalen Natriumausscheidung und des intrazellulären Natriums in Erythrozyten waren die Elektrolyte in Plasma und Urin sowie die Aktivitäten der Iontentransportsysteme nicht verändert.

Die Wirkung von n-3 Fettsäuren auf Thrombozyten und teilweise auch auf vasoaktive Hormone ähnelt einer Hemmung der Prostaglandinsynthese, wie sie nach Indomethacingabe eintritt. Nachteilige Effekte auf den Blutdruck werden aber durch einen wohl direkten Angriff an der Zellmembran verhindert.

8. Literaturverzeichnis

- 1) Actis Dato S.M., Brenner R.R.: Comparative effects of docosa-4-7-10-13-16-pentaenoic acid and docosa-4-7-10-13-16-19-hexaenoic acid on desaturation of linoleic and alpha-linolenic acid. *Lipids* 5:1013-1015 (1970)
- 2) Armstrong J.M., Chapple D., Dusting G.J., Hughes R., Moncada S., Vane J.R.: Cardiovascular actions of prostacyclin (PGI₂) in chloralose anaesthetized dogs. *Br. J. Pharmacol.* 61:136P (1977)
- 3) Armstrong J.M., Lattimer N., Moncada S.: Comparison of the vasodepressor effects of prostacyclin and 6-oxo-prostaglandin F_{1a} with those of PGE₂ in rats and rabbits. *Br. J. Pharmacol.* 62:125 (1978)
- 4) Bang H.O., Dyerberg J.: The bleeding tendency in Greenland eskimos. *Danish Medical Bulletin* 27:202-205 (1980)
- 5) Bang H.O., Dyerberg J., Sinclair H.M.: The composition of the eskimo food in north western Greenland. *Am. J. Nutrition* 33:2657-2661 (1980)
- 6) Bang H.O., Dyerberg J.: Lipid metabolism and ischemic heart disease in Greenland eskimos. In: *Advances in nutritional research* Vol. 3, ed. by Draper H.H., Plenum Publishing Corporation 1980 p. 1-21
- 7) Beare-Rogers J.L., Nera E.A.: Nutritional effects of partially hydrogenated low-erucic acid rapeseed oils. *Lipids* 12:769-774 (1979)
- 8) Bills T.K., Smith J.B., Silver M.J.: Metabolism of [¹⁴C]-arachidonic acid by human platelets. *Biochim. Biophys. acta* 424:303 (1976)
- 9) Black K.L., Culp B., Madison D., Randall S., Lands W.E.M.: The protective effects of dietary fish oil on focal cerebral infarction. *Prostaglandins and Medicine* 3:257-268 (1979)
- 10) Blaine E.H., Davis J.O., Witty R.T.: Renin release after haemorrhage and after suprarenal aortic constriction in dogs without sodium delivery to the macula densa. *Circ. Res.* 27:1081 (1970)

- 11) Bolger P.M., Eisner G.M., Ramwell P.W., Slotkoff L.M.:
Effect of prostaglandin synthesis on renal function and
renin in the dog. *Nature* 259:244-245 (1976)
- 12) Born G.V.R.: Aggregation of blood platelets by adenosine
diphosphate and its reversal. *Nature* 202:1188-1190 (1964)
- 13) Bottino N.R., Vandenburg G.A., Reiser R.: Resistance of
certain long chain polyunsaturated fatty acids of marine
oils to pancreatic lipase hydrolysis. *Lipids* 2:489-493 (1966)
- 14) Brockerhoff H., Hoyle R.J., Hwang P.C.: Incorporation of
fatty acids of marine origin into triglycerides and phospho-
lipids of mammals. *Biochim. Biophys. Acta* 144:541-548 (1967)
- 15) Bronsgeest-Schoute, v.Gent C.M., Luten J.B., Ruiter A.:
The effect of various intakes of $\omega 3$ fatty acids on the
blood lipid composition in healthy human subjects.
Am. J. Clin. Nutrition 34:1752-1757 (1981)
- 16) Brox J.H., Killie J.E., Gunnes S., Nordøy A.: The effect of
cod liver oil and corn oil on platelets and vessel wall in
man. *Thromb. Haemostasis* 46:604-611 (1981)
- 17) Budowski P.: Review: Nutritional effects of 3 polyunsaturated
fatty acids. *Isr. J. Med. Sci.* 17:223-231 (1981)
- 18) Bunting S., Moncada S., Vane J.R.: The effect of prosta-
glandin endoperoxides and thromboxane A_2 on strips of
rabbit coeliac artery and other smooth muscle preparations.
Br. J. Pharmacol. 57:462P (1976)
- 19) Canessa M., Adragna N., Solomon H.S., Conolly T.M., Tosteson D.C.:
Increased sodium lithium countertransport in red cells of
patients with essential hypertension. *New Engl. J. Med.* 302:
772-776 (1980)
- 20) Carrière S., Cardinal J., Le Grimellec Ch.: Influence of
sodium intake on catecholamine release by angiotensin and
renal nerve stimulation in dogs. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*
58:1092-1101 (1980)

- 21) Chapnick B.M., Paustian P.W., Feigen L.P., Joiner P.D., Hyman A.L., Kadowitz Ph.J.: Influence of inhibitors of prostaglandin synthesis on renal vascular resistance and renal vascular responses to vasopressor and vasodepressor agents in the cat. *Circ. Res.* 40:348-354 (1977)
- 22) Clarenbach P., Raffel G., Meyer D.K., Hertting G.: Inhibition by Indomethacin and Niflumenic acid of Catecholamine-uptake into rat hypothalamic and striatal synaptosomes. *Arch. int. Pharmacodyn.* 219:79-86 (1976)
- 23) Charo I.F., Feinman R.D., Detwiler T.C., Smith J.B., Ingermann C.M., Silver M.J.: Prostaglandin endoperoxides and thromboxane A_2 can induce platelet aggregation in the absence of secretion. *Nature* 269:66 (1977)
- 24) Colina-Chourio J., Mc Giff J.C., Nasjletti A.: Effect of Indomethacin on blood pressure in the normotensive unaenasthetized rabbit: possible relation to prostaglandin synthesis inhibition. *Clin.Sci.* 57:359-365 (1979)
- 25) Culp B.R., Lands W.E.M., Luchesi B.R., Pitt B., Ronson J.: The effect of dietary supplementation of fish oil on experimental infarction. *Prostaglandins* 20:1021-1031 (1980)
- 26) Culp B.R., Titus B.G., Lands W.E.M.: Inhibition of prostaglandin biosynthesis by eicosapentaenoic acid. *Prostaglandins and Medicine* 3:269-278 (1979)
- 27) Duhm J., Göbel B.O., Lorenz R., Weber P.C.: Sodium lithium exchange and sodium potassium cotransport in human erythrocytes II. A simple uptake test applied to normotensive and essential hypertensive individuals. *Hypertension* 1982 (in press)
- 28) Dusting G.J., Moncada S., Vane J.R.: Disappearance of prostacyclin (PGI_2) in the circulation of the dog. *Br. J. Pharmacol.* 62:414 (1978)
- 29) Dusting G.J., Moncada S., Vane J.R.: Vascular actions of arachidonic acid and its metabolites in perfused mesenteric and femoral beds of the dog. *Eur. J. Pharmacol.* 49:65 (1978)

- 30) Dyerberg J., Bang H.O., Stoffersen F., Moncada S., Vane J.R.: Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet* 1978 ii : 117
- 31) Dyerberg J., Bang H.O.: Lipid metabolism, atherogenesis and haemostasis in eskimos: The role of the prostaglandin-3-family. *Haemostasis* 8:227-233 (1979)
- 32) Dyerberg J.: Platelet-vessel wall interaction: Influence of diet. *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* 294:373-381 (1981)
- 33) Dyerberg J., Jørgensen K.A., Armfred T.: Human umbilical blood vessel converts all cis-5-8-11-14-17-eicosapentaenoic acid to prostaglandin I₃. *Prostaglandins* 22:857-862 (1981)
- 34) Dyerberg J., Bang H.O.: Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in eskimos. *Lancet* 1979 iii : 435
- 35) Ellis B., Itskovitz H.D.: Angiotensin II and norepinephrine after Indomethacin in isolated perfused canine kidneys: Tachyphylaxis vs. modulator effect of prostaglandins. *Prostaglandins* 20:981-991 (1980)
- 36) Esler M., Jackmann G., Leonhard P., Skews H., Bobik A. Korner P.: Effect of norepinephrine uptake blockers on norepinephrine kinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 29:12-20 (1981)
- 37) Esler M., Jackmann G., Bobik A., Leonhard P., Kelleker D., Skews H., Jennings G., Korner P.: Norepinephrine kinetics in essential hypertension: Defective neuronal uptake of norepinephrine in some patients. *Hypertension* 3:149-156 (1981)
- 38) v. Euler U.S.: A depressor substance in the vesicular gland. *J. Physiol. (Lond.)* 84:21P (1934)
- 39) Exler J., Kinsella J.E., Watt B.K.: Lipids and fatty acids of important finfish: New data for nutrient tables. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 52:154 (1975)
- 40) Ferreira S.H., Vane J.R.: Prostaglandins: Their disappearance from and release into the circulation. *Nature* 216: 868 (1967)

- 41) Feuerstein G., Kopin I.J.: Effect of PGD_2 , PGE_2 , PGF_{2a} and PGI_2 on blood pressure, heart rate and plasma catecholamine responses to spinal cord stimulation in the rat. Prostaglandins 21:189-206 (1981)
- 42) Feuerstein G., Torda T., Kopin I.J.: Effect of Indomethacin on cardiac beta-adrenergic receptors. Eur. J. Pharmacol. 67:469-472 (1980).
- 43) Fine L.G., Triznaw W.: Influence of prostaglandin on sodium transport of isolated medullary nephron segments. Am. J. Physiol. 232F: 383-390 (1977)
- 44) Fischetti B., Carmignani M., Marchetti P., Ranchetti F.O., Caprino L.: Prostacyclin reversal of aspirin and indomethacin effects on blood pressure responses to norepinephrine. Pharm. Res. Commun. 11:319-328 (1980)
- 45) Flower R.J.: Drugs which inhibit prostaglandin biosynthesis. Pharmacol. Rev. 26:33-67 (1974)
- 46) Franco-Saenz R., Suzuki S., Tan S.Y.: Prostaglandins and renin production. Prostaglandins 20:1131-1143 (1980)
- 47) Fredholm B.B., Hedquist P.: Indomethacin-induced increase in noradrenaline turnover in some rat organs. Br. J. Pharmacol. 54:295 (1975)
- 48) Friedman P.L., Brown E.J., Gunther S., Alexander R.W., Barry W.H., Mudge G.H., Grossmann W.: Coronary vasoconstrictor effect of Indomethacin in patients with coronary artery disease. N. Engl. J. Med. 305:1171-1175 (1981)
- 49) Friedman S.M., Nakashima M., Mc Indoe R.A., Friedman C.L.: Increased erythrocyte permeability to Li and Na in spontaneously hypertensive rats. Experientia 32:476 (1976)
- 50) Friedman S.M., Nakashima M., Mc Indoe R.A.: Glass electrode measurements of net Na^+ and K^+ fluxes in erythrocytes of the spontaneously hypertensive rat. Can. J. Physiol. Pharmacol. 55:1302 (1977)

- 51) Garay R.P., Dagher G., Pernollet M.G., Devynck M.-A., Meyer Ph.: Inherited defect in Na^+/K^+ -co-transport system in erythrocytes from essential hypertensive patients. *Nature* 284:281-283 (1980)
- 52) Gauer O.H.: Der Blutdruck des Menschen. In: Physiologie des Menschen Band 3: Herz und Kreislauf edited by Gauer, Kramer, Jung. Urban & Schwarzenberg 1972 p.211
- 53) V. Gent C.M., Luten J.B., Bronsgeest-Schoute H.C., Ruiter A.: Effects on serum lipid levels of ω -3 fatty acids, of ingesting fish oil concentrate. *Lancet* 1979 ii : 1249-1250
- 54) Gerkens J.F., Williams A., Branch R.A.: Effect of precursors of the 1,2 and 3 series prostaglandins on renin release and renal blood flow in the dog. *Prostaglandins* 22:513-519 (1981)
- 55) Mc Giff J.C., Itskovitz H.D., Terragno A., Wong P. Y.-K.: Modulation and mediation of the action of the renal kallikrein-kinin-system by prostaglandins. *Fed. Proc.* 35:175-180 (1976)
- 56) Goldblatt M.W.: Properties of human seminal plasma. *J. Physiol. (Lond.)* 84:208 (1935)
- 57) Goodnight Sc., Harris W.S., Connor W.E.: The effects of dietary ω -3 fatty acids on platelet composition and function in man. *Blood* 58:880-885 (1981)
- 58) Gottlieb A.L., Lippton H.L., Parey S.E., Paustian P.W., Kadowitz P.J.: Blockade of vasoconstrictor responses by prostacyclin (PGI_2), PGE_2 and PGE_1 in the rabbit hind-quarter's vascular bed. *Prostaglandins and Medicine* 4:1 (1980)
- 59) Gryglewski R.J., Korbut R., Ocetkiewicz A.: De-aggregating action of prostacyclin in vivo and its enhancement by theophylline. *Prostaglandins* 15:637 (1978)
- 60) Gryglewski R.J., Salmon J.A., Ubatuba F.B., Weatherly B.C., Moncada S., Vane J.R.: Effects of all cis-5-8-11-14-17-eicosapentaenoic acid and PGH_2 on platelet aggregation. *Prostaglandins* 18:453-478 (1979)

- 61) Gudbjarnason S., Oskarsdottir G.: Modification of fatty acid composition of rat heart lipids by feeding cod liver oil. *Biochim. Biophys. Acta* 1187:10-15 (1977)
- 62) Güllner H.G., Kafka M.S., Bartter F.C.: Indomethacin increases leucocyte β -adrenoreceptors in man. *Clin. Sci.* 59:397-400 (1980)
- 63) Güllner H.G., Lake C.R., Bartter F.C., Kafka M.S.: Effect of inhibition of prostaglandin synthesis on sympathetic nervous system function in man. *J. Clin. Endocrin. & Metab.* 49:552-556 (1979)
- 64) Haber E., Korner T., Page L.B., Kliman B., Purnode A.: Application of radioimmunoassay for angiotensin I to the physiologic measurements of plasma renin activity in normal human subjects. *J. Clin. Endocrin.* 29:1349-1356 (1969)
- 65) Hamberg M.: Transformation of 5, 8, 11, 14, 17-eicosa-pentaenoic acid in human platelets. *Biochim. Biophys. Acta* 618:389-398 (1980)
- 66) Hatano Y., Kohli J.D., Goldberg L.I., Friend J.: Relative contracting and relaxing potencies of a series of prostaglandins on isolated canine mesenteric artery strips. *Prostaglandins* 21:515-529 (1981)
- 67) Hamberg M., Svensson J., Wakabayashi T., Samuelsson B.: Isolation and structure of two prostaglandin endoperoxides that cause platelet aggregation. *Proc. Natl. Acad. Sci* 71:345 (1974)
- 68) Hamberg M., Svensson J., Samuelsson B.: Thromboxanes - A new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 72:2994 (1975)
- 69) Harker L.A., Schichter S.J.: The bleeding time as a screening test for evaluation of platelet function. *N. Engl. J. Med.* 287:155 (1972)
- 70) Harris R.H., Ramwell P.W.: Cellular mechanisms of prostaglandin action. *Ann. Rev. Physiol.* 41:653-658 (1979)

- 71) Hedquist P.: Prostaglandin action on transmitter release at adrenergic neuro-effector junctions. In: "Advances in prostaglandin and thromboxane research" edited by Samuelsson B., Paoletti R. New York 1976, Raven Press p. 357
- 72) Hedquist P.: Studies on the effect of prostaglandins E_1 and E_2 on the sympathetic neuromuscular transmission in some animal tissues. *Acta Physiol. Scand.* 79: Suppl. 345:1-40 (1970)
- 73) Hemker D.P., Aiken J.W.: Effects of prostaglandin D_3 on nerve transmission in nictitating membrane of cats. *Eur. J. Pharmacol.* 67:155-158 (1980)
- 74) Hermann C.A., Gonzales D.V., Doolittle K. Jackson L.: Frogs produce a physiologically active compound from eicosapentaenoic acid. *Prostaglandins* 21:297-306 (1981)
- 75) Higgs E.A., Moncada S., Vane J.R.: Effect of prostacyclin (PGI_2) on platelet adhesion to rabbit arterial subendothelium. *Prostaglandins* 16:17 (1978)
- 76) Hill T.W.K., Moncada S.: The renal haemodynamic and excretory actions of prostacyclin (PGI_2) in anaesthetized dogs. *Br. J. Pharmacol.* 62:413P (1978)
- 77) Hirai A., Hamazaki T., Terano T., Nishikawa T., Tamura Y., Kumagai A., Sajiki J.: Eicosapentaenoic acid and platelet function in Japanese. *Lancet* 1980 ii : 1132-1133
- 78) Hirata F., Strittmatter W.J., Axelrod J.: β -adrenergic receptor agonists increase phospholipid methylation, membrane fluidity, and β -adrenergic receptor-adenylate cyclase coupling. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 76:368-372 (1979)
- 79) Hitze T.H., Kaley G.: Prostaglandins and the control of blood flow in the canine myocardium. *Circ. Res.* 40:313 (1977)
- 80) Hodge R.L., Ng K.K.F., Vane J.R.: Disappearance of angiotensin from the circulation of the dog. *Nature* 215:138-141 (1967)

- 81) Hoornstra G., Christ-Hazelhof E., Haddeman E., ten Hoor F., Nugteren D.H.: Fish oil feeding lowers thromboxane and prostacyclin production by rat platelets and aorta and does not result in the formation of prostaglandin I₃. *Prostaglandins* 21:727-738 (1981)
- 82) Houn K.V., Chavin W.: Role of prostaglandins in aldosterone production by the human adrenal. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 72:1319 (1976)
- 83) Iino Y., Brenner B.M.: Inhibition of Na transport by prostacyclin (PGI₂) in rabbit cortical collecting tubule. *Prostaglandins* 22:715-721 (1981)
- 84) Jackson P.A., Morgan D.B.: The relation between membrane cholesterol and phospholipids and sodium efflux in erythrocytes from healthy subjects and patients with chronic cholestasis. *Clin. Sci.* 62:101-107 (1982)
- 85) Jackson R.L., Taunton O.D., Morriset J.D., Gotto A.M.: The role of dietary polyunsaturated fat in lowering blood cholesterol in man. *Circ. Res.* 42:447-453 (1978)
- 86) Jakubowski J.A., Ardlie N.G.: Evidence for the mechanism by which eicosapentaenoic acid inhibits human platelet aggregation and secretion - implications for the prevention of vascular disease. *Thromb. Res.* 16:205-217 (1979)
- 87) Johnson R.A., Morton D.R., Kinner J.H.: The chemical structure of prostaglandin X. *Prostaglandins* 12:915 (1976)
- 88) Junstad M., Wennmalm A.: Increased renal excretion of noradrenaline in rats after treatment with prostaglandin synthesis inhibitor Indomethacin. *Acta Physiol. Scand.* 85:573 (1972)
- 89) Kent R.S., Kitchell B.B., Shand D.G., Whorton A.R.: The ability of vascular tissue to produce prostacyclin decreases with age. *Prostaglandins* 21:483-490 (1981)
- 90) Kingsbury K.J., Morgan D.M., Aylott C., Emmerson R.: Effects of ethylarachidonate, cod liver oil, and corn oil on the plasma cholesterol level. *Lancet* 1961 i : 739-741

- 91) Kirschenbaum M.A., Stein J.H.: The effect of inhibition of prostaglandin synthesis on urinary sodium excretion in the conscious dog. *J. Clin. Invest.* 57:517 (1976)
- 92) Koepchen H.P.: Kreislaufregulation. Die spezifischen Kreislaufreflexe. In: *Physiologie des Menschen Band 3 Herz und Kreislauf* edited by Gauer, Kramer, Jung. Urban & Schwarzenberg 1972 p.363
- 93) Kondo K., Okuno T., Suzuki H., Saruta T.: Effects of prostaglandins E_2 and I_2 , and arachidonic acid on vascular reactivity to norepinephrine in isolated rat mesenteric artery, hind limb, and splenic artery. *Prostaglandins and Medicine* 4:21-30 (1980)
- 94) Lagarde M., Velardo B., Blanc M., Dechavanne M.: Fatty acids bound to serum albumin decrease the half-life of thromboxane A_2 . *Prostaglandins* 20:275-283 (1980)
- 95) Larsson C., Ånggård E.: Arachidonic acid lowers and Indomethacin increases the blood pressure of the rabbit. *J. Pharm. Pharmac.* 25:653-655 (1973)
- 96) Larsson C., Weber P.C., Ånggård E.: Arachidonic acid increases and Indomethacin decreases plasma renin activity in the rabbit. *Eur. J. Pharmac.* 28:391-394 (1974)
- 97) Lee J.B., Patak R.V., Mookerjee B.K.: Renal prostaglandins and the regulation of blood pressure and sodium and water homeostasis. *Am. J. Med.* 60:798-816 (1976)
- 98) Lonigro A.J., Itskovitz H.D., Cronshaw K.: Dependency of renal blood flow on prostaglandin synthesis in the dog. *Circ. Res.* 32:712-717 (1973)
- 99) V. Lossonczy T.O., Ruiter A., Bronsgeest-Schoute H.C., v. Gent C.M., Hermus R.J.: The effect of a fish diet on serum lipids in healthy human subjects. *Am. J. Clin. Nutrition* 31:1340-1346 (1978)
- 100) Mai J., Goswami S.K., Bruckner G., Kinsella J.E.: A new prostaglandin, $C22-PGF_{4a}$, synthesized from docosahexaenoic acid ($C22:6n3$) by trout gill. *Prostaglandins* 21:691-698 (1981)

- 101) Malik K.M., Mc Giff J.C.: Cardiovascular actions of prostaglandins. In: Prostaglandins: Physiological, pharmacological and pathological aspects edited by Karim S.M.M. MTP Press Ltd. 1976 p.103-200
- 102) Margolius H.S., Horwitz D., Pisano J.J., Keiser H.R.: Relationships among urinary kallikrein, mineralocorticoids and human hypertensive disease. Fed. Proc. 35:203-206 (1976)
- 103) De Mendonca M., Grichois M.L., Garay R.P., Sassard J., Ben-Ishay D., Meyer P.: Abnormal net Na^+ and K^+ fluxes in erythrocytes of three varieties of genetically hypertensive rats. Proc. Natl. Acad. Sci. 77:4283 (1980)
- 104) Mills I.: Kallikrein, Kininogen and Kinins in control of blood pressure. Nephron 23:61-71 (1979)
- 105) Moncada S., Gryglewski R., Bunting S.: An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. Nature 263:663 (1976)
- 105) Moncada S., Vane J.R.: Unstable metabolites of arachidonic acid and their role in haemostasis and thrombosis. Br. Med. Bull. 34:129-135 (1978)
- 106) Moncada S., Vane J.R.: Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood vessel walls. N. Engl. J. Med. 300:1142-1147 (1979)
- 107) Nasjletti A., Colina-Chourio J.: Interactions of mineralocorticosteroids, renal prostaglandins and the renal kallikrein-kinin system. Fed. Proc. 35:189-193 (1976)
- 108) Needleman Ph., Bronson S., Wyche A., Sivakoff M., Nicolaou K.C.: Cardiac and renal prostaglandin I_2 . Biosynthesis and biological effects in isolated perfused rabbit tissues. J. Clin. Invest. 61:839-849 (1978)
- 109) Needleman Ph., Kulkarni P.S., Raz A.: Coronary tone modulation: Formation and actions of prostaglandins, endoperoxides, and thromboxanes. Science 195:409-412 (1976)

- 110) Needleman Ph., Raz.A., Minkes M.S., Ferendelli J.A., Sprecher H.: Triene prostaglandins: Prostacyclin and thromboxane biosynthesis and unique biological properties. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 76:944-948 (1979)
- 111) Negus Ph., Tannen R.L., Dunn M.J.: Indomethacin potentiates the vasoconstrictor actions of angiotensin II in normal man. *Prostaglandins* 12: 175-180 (1976)
- 112) Nowak J.: Prostaglandins in the cardiovascular system in man. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 467:1-49 (1979)
- 113) Nowak J., Wennmalm A.: Influence of Indomethacin and of prostaglandin E_1 on total and regional blood flow in man. *Acta Physiol. Scand.* 102:484-491 (1978)
- 114) Oelz O., Oelz R., Knapp H.R., Sweetman B.J., Wilcox H.G., Oates J.A.: Prostaglandin D_2 is formed by human platelets. *Fed. Proc.* 35:297A (1976)
- 115) Okuno T., Kondo K., Suzuki H., Saruta T.: Effect of prostaglandins E_2 , I_2 and F_{2a} , arachidonic acid and Indomethacin on pressor responses to norepinephrine in conscious rats. *Prostaglandins* 19:855-864 (1980)
- 116) Oliver J.A., Cannon P.J.: The effect of altered sodium balance upon renal vascular reactivity to angiotensin II and norepinephrine in the dog. *J. Clin. Invest.* 61:610-623 (1978)
- 117) Peuler J.D., Johnson G.A.: Simultaneous single isotope radioenzymatic assay of plasma norepinephrine, epinephrine and dopamine. *Life Sci.* 21:625-636 (1977)
- 118) Philipp Th., Distler A., Cordes U.: Sympathetic nervous system and blood pressure control in essential hypertension. *Lancet* 1978 ii : 959-963
- 119) Postnov Y.V., Orlov S.N., Gulak P., Shevchenko A.: Evidence of altered permeability of the erythrocyte membrane for sodium and potassium ions in spontaneously hypertensive rats. *Clin. Sci. Mol. Med.* 51:169s (1976)

- 120) Prickett J.D., Robinson D.R., Steinberg a.D.: Dietary enrichment with the polyunsaturated fatty acid Eicosa-pentaenoic acid prevents proteinuria and prolongs survival in NZB x NZW F₁ mice. *J. Clin. Invest.* 68:556-559 (1981)
- 121) Rascher W., Dietz R., Schöning A., Burkhardt G., Lüth J.B., Mann J.F.E., Weber J.: Modulation of sympathetic vascular tone by prostaglandins in corticosterone-induced hypertension in rats. *Clin. Sci.* 57:235s-237s (1979)
- 122) Rathaus M., Podjarny E., Weiss E., Ravid M., Bauminger S., Bernheim J.: Effect of chronic and acute changes in sodium balance on the urinary excretion of prostaglandins E₂ and F_{2a} in normal man. *Clin. Sci.* 60:405-410 (1981)
- 123) Raz A., Minkes M.S., Needleman Ph.: Endoperoxides and thromboxanes. Structural determinants for platelet aggregation and vasoconstriction. *Biochim. Biophys. Acta* 488:305-311 (1977)
- 124) Robertson D., Johnson G.A., Robertson R.M., Nies A.S., Shad D.G., Oates J.A.: Comparative assessment of stimuli that release neuronal and adrenomedullary catecholamines in man. *Circulation* 59: 637-643 (1979)
- 125) Robinson B.F., Collier J.G., Karim S.M.M., Somers K.: Effect of prostaglandins A₁, A₂, B₁, E₂ and F_{2a} on forearm arterial bed and superficial hand veins in man. *Clin. Sci.* 44:367-376 (1973)
- 126) Rubin P., Blaschke T.: Plasma catecholamines in man are not influenced by the inhibition of prostaglandin synthesis. *Prostaglandins* 17: 581-585 (1979)
- 127) Ruiter A., Jongbloed A.W., v. Gent C.M., Danse L.H.J.C., Metz S.H.M.: The influence of dietary mackerel oil on the condition of organs and on blood lipid composition in the young growing pig. *Am. J. Clin. Nutrition* 31:2159-2169 (1978)
- 128) Sachs L.: *Angewandte Statistik*, Springer Berlin, Heidelberg, New York 1978
- 129) Sanders T.A.B., Naismith D.J., Haines A.P., Vickers M.: Cod liver oil, platelet fatty acids and bleeding time. *Lancet* 1980 i :1189

- 130) Sanders T.A.B., Vickers M., Haines P.: Effects on blood lipids and haemostasis of a supplement of cod liver oil, rich in eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids, in healthy young men. *Clin. Sci.* 61:317-324 (1981)
- 131) Saruta T., Kaplan N.M.: Adrenocortical steroidogenesis: The effect of prostaglandins. *J. Clin. Invest.* 51:2246 (1972)
- 132) Schaefer B.E., Zadunaisky J.A.: Stimulation of chloride transport by fatty acids in corneal epithelium and relation to changes in membrane fluidity. *Biochim. Biophys. Acta* 556:131-143 (1979)
- 133) Scherer B., Schnermann J., Sofroniev M., Weber P.C.: Prostaglandin (PG) analysis in urine of humans and rats by different radioimmunoassays: Effect on PG-Excretion by PG-synthetase inhibitors, laparotomy and frusemide. *Prostaglandins* 15:255-266 (1978)
- 134) Scherhag R., Kramer H.J., Düsing R.: Dietary administration of eicosapentaenoic and linolenic acid increases arterial blood pressure and suppresses vascular prostacyclin synthesis in the rat. *Prostaglandins* 23:369-382 (1982)
- 135) Schlem H., Sand H.M., Gellermann J.L.: Retroconversion of docosahexaenoic acid in the rat. *Biochim. Biophys. Acta* 187:201-207 (1969)
- 136) Schrauwen E., Houvehaghel A.: Influence of arachidonic acid and its metabolites on mesenteric vascular resistance in the pig. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 236:320-322 (1976)
- 137) Schrör K., Moncada S., Ubatuba F.: Transformation of arachidonic acid and prostaglandin endoperoxides by the guinea pig heart. Formation of RCS and Prostacyclin. *Eur. J. Pharmacol.* 47:103 (1978)
- 138) Siess W., Roth P., Scherer B., Kurzmann I., Böhlig B., Weber P.C.: Platelet membrane fatty acids, platelet aggregation, and thromboxane formation during a mackerel diet. *Lancet* 1980 i :441
- 139) Siess W., Roth P., Weber P.C.: Stimulated platelet aggregation thromboxane B₂ formation and platelet sensitivity to prostacyclin-A critical evaluation. *Thromb. Haemostas.* 45:204-207 (1981)

- 140) Shattil S.J., Anaya-Galindo R., Bennet J., Colman R.W., Cooper R.A.: Platelet hypersensitivity induced by cholesterol incorporation. *J. Clin. Invest.* 55:636-643 (1975)
- 141) Silverberg A.B., Mennes P.A., Cryer P.E.: Resistance to endogenous norepinephrine in Bartter's Syndrome - Reversion during Indomethacin administration. *Am. J. Med.* 64:231-235 (1978)
- 142) Simon J.: Differences in membrane unsaturated fatty acids and electron spin resonance in different types of myeloid leukaemia cells. *Biochim. Biophys. Acta* 556:408-422 (1979)
- 143) Stokes J.B., Kolko J.P.: Inhibition of sodium transport by prostaglandin E_2 across the isolated perfused rabbit collecting tubule. *J. Clin. Invest.* 59:1099-1104 (1977)
- 144) Stollenwerk Petrusis A., Aikawa M., Dunn M.J.: Prostaglandin and thromboxane synthesis by rat glomerular epithelial cells. *Kidney international* 20:469-474 (1981)
- 145) Strewler G.J., Hinrichs K.J., Guidod L.R., Hollenberg N.K.: Sodium intake and vascular smooth muscle responsiveness to norepinephrine and angiotensin in the rabbit. *Circ. Res.* 31:758-765 (1972)
- 146) Svensson J., Hamberg M.: Thromboxane A_2 and prostaglandin H_2 : Potent stimulators of the swine coronary artery . *Prostaglandins* 12:943 (1976)
- 147) Tai H.H., Tai C.W., Hollander C.S.: Biosynthesis of prostaglandins in rabbit kidney medulla. *Biochem. J.* 154:257 (1976)
- 148) Thorngren M., Gustafson A.: Effects of 11-weeks increase in dietary eicosapentaenoic acid on bleeding time, lipids and platelet aggregation. *Lancet* 1981 ii : 1190-1193
- 149) Vander A.J.: Direct effects of prostaglandins and renin release in anaesthetized dogs. *Am. J. Physiol.* 214:218 (1968)
- 150) Vecsei P., Pencke B., Joumaah A.: Radioimmunoassay of free aldosterone and of its 18-oxo-glucuronide in human urine. *Experientia* 28:622-624 (1971)

- 151) Vijayalakshmi V., Lele J.V., Daginawala H.F.: Effect of prostaglandin A₁, E₂ and F_{2a} on the monoamine oxidase (MAO)-activity in rat liver and brain.
Biochem. Pharmacol. 27:2961-2962 (1978)
- 152) Weber P.C., Held E., Uhlich E., Eigler J.O.C.: Reaction constants of renin in iuxtaglomerular apparatus and plasma renin activity after renal ischaemia and haemorrhage.
Kidney International 7:331-341 (1975)
- 153) Weber P.C., Larsson C., Ånggård E., Hamberg M., Corey E.J., Nicolaou K.C., Samuelsson B.: Stimulation of renin release from rabbit renal cortex by arachidonic acid and prostaglandin endoperoxides. Circ. Res. 39:868-874 (1976)
- 154) Weber P.C., Scherer B., Held E., Siess W.: Reduction of renal prostaglandin E formation in essential hypertension. In: Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research Vol. 7, edited by Samuelsson B., Ramwell P.W., Paoletti R., Raven Press New York 1980 p. 1145-1148
- 155) Weber P.C., Scherer B., Siess W.: Prostaglandins and the regulation of renin release. Prostaglandins and the regulation of extracellular fluid volume. In: The Prostaglandin System edited by Berti F., Velo G.P., Plenum Publishing Corporation New York 1981 p.247-267
- 156) Weber P.C., Larsson C., Scherer B.: Prostaglandin E₂-keto-reductase as a mediator of salt intake related prostaglandin-renin interaction. Nature 266:65-66 (1977)
- 157) Weber P.C., Siess W.: Interactions of renal prostaglandins with the renin angiotensin system. Pharmac. Ther. 15:321-337 (1982)
- 158) Weiner R., Messina E.J., Rodenberg J., Kaley G.: Indomethacin reduces skeletal muscle vasodilatation induced by exercise and ischaemia. Artery 3:52-58 (1977)
- 159) Wendling M.G., Du Charme D.W.: Cardiovascular effects of prostaglandin D₃ and D₂ in anaesthetized dogs.
Prostaglandins 22:235-243 (1981)

- 160) Wennmalm A.: Hypertensive effect of the prostaglandin synthesis inhibitor Indomethacin. *FRCS* 2:1099 (1974)
- 161) Wennmalm A.: Prostaglandin-mediated inhibition of noradrenalin release: III Separation of prostaglandins released from stimulated hearts and analysis of the neurosecretion inhibitory capacity. *Prostaglandins* 15:113-121 (1978)
- 162) Wennmalm A.: Influence of Indomethacin on the systemic and pulmonary vascular resistance in man. *Clin. Sci. Mol. Med.* 54:141-145 (1978)
- 163) Whitaker M.O., Wyche A., Fitzpatrick F., Sprecher H., Needleman Ph.: Triene prostaglandins: Prostaglandin D₃ and icosapentaenoic acid as potential antithrombotic substances. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 76:5919-5923 (1979)
- 164) Witzgall H., Hassan-Ali S.: Paper chromatographic systems for the separation of aldosterone, 18-hydroxy-corticosterone and deoxycorticosterone. *J. Chromatography* 198:70-75 (1980)
- 165) Witzgall H., Hirsch F., Scherer B., Weber P.C.: Acute haemodynamic and hormonal effects of Captopril are diminished by Indomethacin. *Clin. Sci.* 62: 611-615 (1982)
- 166) Woods J.W., Falk R.J., Pittman A.W., Klemmer P.J., Watson B.S., Namboodiri K.: Increased red-cell sodium-lithium-counter-transport in normotensive sons of hypertensive parents. *N. Engl. J. Med.* 306:593-595 (1982)
- 167) Yorio T., Bentley P.J.: Phospholipase A and the mechanism of action of aldosterone. *Nature* 271:79-81 (1978)
- 168) Yun J., Kelly G., Bartter F.C., Smith H.: Role of prostaglandins in the control of renin secretion in the dog. *Circ. Res.* 40:459-464 (1977)
- 169) Zusman R.M., Keiser H.R., Handler J.S.: Effect of adrenal steroids on vasopressin stimulated PGE-synthesis and water flow. *Am. J. Physiol.* 234:F532-F540 (1978)
- 1a) Aiken J.W., Vane J.R.: Intrarenal prostaglandin release attenuates the renal vasoconstrictor activity of angiotensin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 184:678-687 (1973)

MEIN BESONDERER DANK GILT:

Herrn Prof. Dr. med. P.C. Weber für die Überlassung des Themas, die wertvollen Anregungen und die Korrektur der Arbeit;

den Mitarbeitern seines Labors sowie den Herren Priv. Doz. Dr. med. B. Scherer, Dr. med. H. Witzgall, Dr. med. R. Lorenz und Prof. Dr. med. J. Duhm für die Unterstützung bei Planung und Durchführung der Studie;

allen Probanden für die bereitwillige Teilnahme an der Studie und die sorgfältige Einhaltung des Versuchsprotokolls;

nicht zuletzt Herrn Prof. Dr. med. E. Buchborn für die freundliche Übernahme des Koreferates.

Lebenslauf

Am 8. Februar 1954 wurde ich als Sohn des Textilingenieurs Werner Spengler und seiner Frau Hanna Spengler, geb. Petzold, in Chemnitz geboren.

1960 erfolgte die Übersiedlung nach Reutlingen-Betzingen und 1961 die Einschulung in die dortige Volksschule. Im gleichen Jahr Wechsel des Wohnortes nach Backnang, dort Besuch der Tausschule und des Gymnasiums bis 1969. Danach erneuter Umzug nach Erlenbach a. Main und Besuch des Johannes-Butzbach-Gymnasiums, wo ich im Juni 1973 die Reifeprüfung bestand.

1973 und 1974 wurde die Ausbildung durch den Wehrdienst unterbrochen. Im Wintersemester 1974/75 nahm ich an der LMU München das Physikstudium auf, das ich bis zu einem erfolgreichen Vordiplom 1976 fortführte. Seit Sommersemester 1975 Studium der Humanmedizin an der LMU und TU München sowie der University of Oxford (Academic Year 1978/79). Im November 1981 bestand ich den III-ten Teil des ärztlichen Staatsexamens und wurde als Arzt approbiert. Seitdem übe ich die ärztliche Tätigkeit an der II. medizinischen Klinik Großhadern aus.

